

**Henrique Palomba**

**Desenvolvimento e validação de escore prognóstico para  
insuficiência renal aguda em pacientes submetidos à  
cirurgia cardíaca.**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de  
São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências**

**Área de Concentração: Nefrologia**

**Orientador: Prof. Dr. Luis Yu**

**São Paulo**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

## Summary

**Palomba H. Acute Kidney Injury Prediction Following Elective Cardiac Surgery: The Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery (AKICS) Score (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007**

**Introduction:** Acute Kidney Injury (AKI) following cardiac surgery is strongly associated with perioperative morbidity and mortality. Prognostic scores for AKI prediction provides an opportunity to develop strategies for early diagnosis and treatment.

**Patients and Methods:** A total of 603 patients (pts) submitted to elective cardiac surgery between July/2003 and July/2005 were evaluated for AKI, defined as serum creatinine (Cr) > 2.0 mg/dL or an increase of 50 % over baseline value when pre-op. Cr > 1.5 mg/dL and < 3.0 mg/dL. Patients with pre-op. Cr > 3.0 mg/dL were excluded. Univariate and multivariate analysis were used to study pre, intra and post-operative parameters associated with occurrence of AKI and mortality. A clinical score to predict AKI in cardiac surgery (AKICS) was developed, submitted to Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test and prospectively validated in a new data set of 215 pts.

**Results:** AKI incidence was 11% (n=66), with 82% of non-dialytic AKI (n=55) and 18% (n=11) of AKI with need for dialysis. Mortality for non-dialysis AKI was 31% (n=17) and 82% (n=9) if associated with dialysis whereas for non-AKI pts, mortality was 2% (n=11). The following variables were significantly associated with AKI development: age > 65 y/o (OR 1.89; 95% CI 1.18-3.01), pre-op. Cr > 1.2 mg/dL (OR 1.83; 95% CI 1.09-3.08), pre-op. capillary glucose > 140 mg/dL (OR 1.27;

95% CI 0.73-2.18), heart failure (OR 3.26; 95% CI 2.01-5.26), combined surgery (OR 3.37; 95% CI 1.61-7.05), cardiopulmonary bypass time > 120 min. (OR 2.46; 95% CI 1.71-3.56), low cardiac output (OR 1.62; 95% CI 1.09-2.40) and central venous pressure at ICU admission > 14 cmH<sub>2</sub>O (OR 1.92; 95% CI 1.22-3.03). A disease-specific severity of illness score (AKICS) was developed with good discrimination in both study group and validation data set with AUC of 0.843 and 0.847, respectively. Risk factors for mortality were: pre-op. capillary glucose (162±99 vs. 124±78, p<0.004), pre-op. left-ventricular ejection fraction < 0.5 (47 vs 27%, p<0.02), heart failure (50 vs. 33%, p<0.001), previous coronary artery bypass surgery (17 vs. 4.3%, p<0.0001), pre-op. Cr (1.5±0.5 vs. 1.1±0.31, p<0.0001), pre-op. Cr Clearance (mL/min) (51.5±20.1 vs. 69.9±26.1, p<0.0001), hemorrhage (71 vs 32%, p<0,0001), cardiopulmonary bypass time (min.) (199±35 vs 115±38, p<0,001), central venous pressure at ICU admission (cmH<sub>2</sub>O) (15±5 vs.12±4, p<0,0008), intra-aortic balloon pump (21 vs. 4,6%, p<0,0001) and low cardiac output (64 vs. 42%, p<0,0001). **Conclusions:** AKI post cardiac surgery, especially AKI with need of dialysis, contributes remarkably for patients mortality. AKICS score presented good performance either on the study sample or in validation data set and can predict AKI following cardiac surgery. This score may help identifying high risk patients in order to prevent this serious complication.

## Resumo

**Palomba H. Desenvolvimento e validação de escore prognóstico para Insuficiência renal aguda em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.**

**Introdução** - Os fatores de risco para o desenvolvimento de Insuficiência Renal Aguda (IRA) após cirurgia cardíaca podem ser identificados nos períodos pré, intra e pós-operatório (pós-op) e podem causar impacto negativo na evolução dos pacientes (pts). **Métodos** – Foram avaliados prospectivamente 603 pts. submetidos a cirurgias eletivas de correção valvular, revascularização miocárdica ou ambas no período de Julho/2003 a Julho/2005. IRA foi definida como creatinina sérica (Cr) > 2.0 mg/dL, se Cr basal < 1,5 mg/dL ou aumento de 50% sobre o valor basal quando Cr pré-operatória estivesse entre 1,5 e 3,0 mg/dL ou necessidade de diálise. Os dados foram submetidos a análises univariada e regressão logística multivariada. Foi desenvolvido um escore prognóstico para IRA em pós-op. de cirurgia cardíaca, submetido a calibração pela equação de Hosmer-Lemeshow e discriminação pela análise da área sob a curva ROC (receiver operating characteristic). Este escore foi validado prospectivamente em nova amostra de 215 pts. avaliados no período de Setembro/2005 a Julho/2006. **Resultados** – Os pts. com IRA foram 66 (11%), destes 82% (n=55) eram de IRA não-dialítica e 18% (n=11) com necessidade de diálise. A mortalidade para os casos de IRA não-dialítica foi de 31% (n=17) e de 82% (n=9) para os casos de IRA dialítica. A mortalidade para os casos sem IRA foi de 2% (n=11). Na análise multivariada, os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA foram: idade > 65a. (OR 1,89;

95% CI 1,18-3,01), Cr pré-op. > 1,2 mg/dL (OR 1,83; 95% CI 1,09-3,08), glicemia capilar pré-op. (OR 1,27; 95% CI 0,73-2,18), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) NYHA > 2 (OR 3,26; 95% CI 2,01-5,26), cirurgia combinada (OR 3,37; 95% CI 1,61-7,05), tempo de circulação extra-corpórea (CEC) > 120 min. (OR 2,46; 95% CI 1,71-3,56), baixo débito cardíaco (OR 1,62; 95% CI 1,09-2,40) e pressão venosa central (PVC) > 14 cmH<sub>2</sub>O (OR 1,92; 95% CI 1,22-3,03). O escore prognóstico desenvolvido apresentou boa discriminação na amostra original e na validação prospectiva, com AUC de 0,843 e 0,847, respectivamente. Na análise univariada, os fatores de risco para mortalidade foram: glicemia capilar pré-op. (162±99 vs. 125±78, p<0,004), FeVe < 0.5 (48 vs 27%, p<0,02), ICC NYHA > 2 (50 vs. 33%, p<0,001), revascularização miocárdica prévia (16,7 vs. 4,3%, p<0,0001), Cr pré-op. (1,5±0,5 vs. 1,1±0,31, p<0,0001), clearance cr pré-op. (51,5±20,1 vs. 69,9±26,1, p<0,0001), hemorragia (71 vs 32%, p<0,0001), tempo de CEC (min.) (199±35 vs 115±38, p<0,001), PVC (cmH<sub>2</sub>O) (15,5±5,4 vs.12,5±3,8, p<0,0008), balão intra-aórtico (BIA) (21 vs. 4,6%, p<0,0001), baixo débito cardíaco (64,3 vs. 41,8%, p<0,0001). **Conclusões:** A presença de IRA, principalmente dialítica, no pós-operatório de cirurgia cardíaca contribui para o aumento da mortalidade. O escore prognóstico desenvolvido apresentou boa discriminação e calibração tanto na amostra original quanto em sua validação prospectiva, podendo auxiliar na identificação dos pacientes de alto risco para IRA após cirurgia cardíaca.

## INTRODUÇÃO

Cerca de 600.000 pacientes (pts) são submetidos anualmente em todo o mundo à cirurgia de revascularização miocárdica e ou correção valvular, com profundos efeitos fisiopatológicos em diversos órgãos e sistemas, sobretudo nos rins. Frequentemente, esses pts. apresentam certas comorbidades como diabetes, insuficiência cardíaca congestiva e doença vascular periférica que podem influenciar negativamente a evolução pós-operatória.

No período de 1993 à 2002, aproximadamente 1,9 milhão de cirurgias cardiovasculares foram realizadas nos Estados Unidos da América (1) em uma população cada vez mais idosa e com necessidade de procedimentos cardiocirúrgicos de alta complexidade, acarretando aumentos consideráveis na morbidade e mortalidade e conseqüentemente, maior impacto na evolução da função renal no pós-operatório. Considerando-se IRA como um aumento de 25% da creatinina (Cr) sobre o valor basal, estima-se que a incidência anual de IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca seria de aproximadamente 30.000 casos/ano, com mortalidade estimada de 1.200 pts./ano.

No ano de 1993, foram admitidos 49.953 pts. no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Nessa população, o Grupo de Insuficiência Renal Aguda - HCFMUSP observou que a incidência de IRA foi de 0,79% e a mortalidade dos pts. com IRA foi de 50% (2). As doenças cardiovasculares apresentaram prevalência de 52% nos pts. com IRA, sendo a comorbidade mais frequentemente observada. Comparativamente, Chertow e cols. (3) estudaram 42.000 pts. submetidos tanto à cirurgia de

revascularização miocárdica quanto à correção valvular, observando que IRA ocorreu em 1,1% dos pts, com mortalidade de 63%, contrastando com 4,4% nos pts. sem essa complicação.

A probabilidade de desenvolver IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca varia entre 1 a 15%, conforme o critério de IRA adotado (3;4) e tipo de cirurgia realizada (5). O estudo proposto adotará um critério abrangente de IRA com base nos níveis de Cr. sérica, ao invés da necessidade de terapêutica dialítica, pois existem evidências de que pequenas oscilações nos níveis de Cr. se relacionam com aumentos consideráveis na morbi/mortalidade pós-operatória (6;7).

O estudo da IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca apresenta importância fundamental, pois mesmo após o ajuste para comorbidades e complicações inerentes ao ato cirúrgico, a presença isolada de IRA aumenta em cerca de 7,9 vezes o risco de óbito desses pts. (8), além de estar relacionada com maior incidência de complicações infecciosas (9) e desenvolvimento de arritmias cardíacas no período pós-operatório (10). Um aumento nos níveis de Cr superior a 0.5 mg/dL após a intervenção cardio-cirúrgica, contribuiu para elevação significativa da mortalidade em 30 dias (6), assim como a deterioração da função renal no pós-operatório de cirurgia cardíaca (definida como aumento de 25% de Cr. sobre o valor basal) levou ao aumento da mortalidade mesmo após 100 meses de seguimento (7). Nesse estudo, o grupo IRA apresentou mortalidade aproximadamente 2 vezes superior ao grupo com função renal preservada, mesmo que ocorresse o retorno da função renal ao valor basal antes da alta hospitalar. A necessidade de diálise no pós-operatório de cirurgia cardíaca também apresenta importante impacto na mortalidade, atingindo até 90% de



óbitos em alguns estudos (11), enquanto outros autores demonstraram que 64% dos pts. com necessidade de diálise no pós-operatório, permaneceram dependentes mesmo após 01 ano de seguimento e com sobrevida de apenas 10% nesse mesmo período (12).

A causa mais comum de IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca é a necrose tubular aguda (NTA). No entanto, não se pode descartar outras causas, tais como, microembolizações relacionadas à canulação e clampeamento aórtico (13) e nefrite intersticial aguda mediada por drogas (14). Com o objetivo de investigar a patogenia da IRA pós cirurgia cardiovascular, Abdulkader e cols. (15) estudaram um grupo de 21 pts. submetidos à correção valvular ou revascularização miocárdica, concluindo que nesses pts. a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) encontra-se muito mais relacionada à inadequada performance cardíaca, com conseqüente redução da pressão de perfusão renal do que com alguma patologia renal intrínseca. Além disso, a baixa fração de excreção de sódio (FENa) basal encontrada relacionava-se à maior incidência de IRA no período pós-operatório de cirurgia cardíaca. De maneira semelhante, a presença de NTA também foi observada por outros autores (16), através do achado de cilindros granulares na urina de pts. com disfunção renal pós cirurgia cardiovascular. De modo geral, muitos pts. são submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica e/ou correção valvular após episódios recentes de infarto do miocárdio ou doença valvular severa que comprometem a performance cardíaca e conseqüentemente levam à redução da perfusão renal. Este quadro pode ainda ser agravado pela utilização de drogas que interferem na autoregulação do fluxo sanguíneo renal, como anti-inflamatórios não-hormonais,

inibidores da enzima de conversão de angiotensina e bloqueadores de receptor ATII da angiotensina (17). A utilização de circulação extra-corpórea no período intra-operatório também pode levar à redução da taxa de filtração glomerular através da liberação de mediadores inflamatórios, como IL-6, IL-8 e TNF  $\alpha$  (18).

O melhor conhecimento dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA, assim como sua estratificação prognóstica, é de fundamental importância para sua prevenção e tratamento, principalmente daqueles pts. de alto risco para essa complicação. A identificação dos fatores de risco pré, intra e pós-op. para o desenvolvimento de IRA após cirurgia cardíaca tem sido amplamente discutida na literatura (3;4;19;20), entretanto, sua estratificação prognóstica através da elaboração e validação de escores de risco foi descrita apenas por Chertow (3) e Thakar (21). O desenvolvimento de métodos capazes de identificar pts. de risco para IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca apresenta importância clínica, uma vez que a isquemia renal que surge no período pós-operatório é silenciosa e desprovida de sintomas, diferentemente de isquemias em outros territórios orgânicos.

A estratificação dos pts. quanto à gravidade é bastante reconhecida na literatura. Killip e cols. (22) desenvolveram estratificação prognóstica para pts. após infarto agudo do miocárdio. Child e cols. (23) para pts. portadores de cirrose hepática e Hunt e cols. (24) para pts. com aneurismas cerebrais hemorrágicos. Esses autores agruparam pts. com suas características clínicas de mais fácil acesso e mais discriminantes, quanto à gravidade e derivaram dessas

estratificações, modificações em condutas clínicas, conforme fosse maior ou menor a gravidade.

Escores prognósticos podem também serem utilizados para fins de pesquisa, através do agrupamento de pts. em ensaios terapêuticos destinados a comparar tratamentos ou avaliar a qualidade de uma determinada randomização, além de uniformizar a linguagem para comparação de grupos distintos de pts. e comparar a qualidade do atendimento médico entre diferentes instituições.

O escore prognóstico ideal deve ser de simples obtenção e fácil manuseio, útil em diversas situações clínicas como unidades de terapia intensiva, emergências e enfermarias, além de persistir em uso por várias décadas. Até o presente momento, não se dispõe de um escore com estas características para IRA em geral e tampouco para IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca.

O escore Apache II é, certamente, o mais difundido instrumento de estratificação prognóstica utilizado em pts. críticos. No entanto, sua utilização em pts. com IRA dialítica mostrou-se pouco eficaz (25), além de apresentar ambiguidades nas orientações que devem ser utilizadas na coleta de dados (26). Recentemente, o índice prognóstico ATN-ISI (Liaño) (27) foi desenvolvido especificamente para pts. com IRA e diferentemente do Apache II, alia simplicidade à eficiência e pode ser aplicado no momento do atendimento pelo nefrologista ou imediatamente após a hospitalização. Esse escore foi validado pelo próprio autor (28) em uma amostra de pts. semelhante à qual fora desenvolvido, porém não apresentou boa performance quando avaliado fora de seu país de origem (29).

Higgins e cols. (30;31) elaboraram um escore prognóstico preditivo de morbidade e mortalidade em pts. submetidos à revascularização miocárdica e incluiu a presença de disfunção renal pré-op. como uma das variáveis de maior influência, assim como a necessidade de diálise foi um dos critérios utilizados para cálculo de morbidade. Nesse escore, as variáveis se encontram rotineiramente disponíveis para a análise de risco e não estão sujeitas ao julgamento médico subjetivo, como observado em outros escores prognósticos (32) aplicados nessa população de pts. que se utilizam de termos pouco específicos como: “eventos catastróficos” e “circunstâncias raras”. Inicialmente, o escore de Higgins era baseado somente no estudo de variáveis pré-operatórias e posteriormente, o autor observou a importância das variáveis intra e pós-operatórias na evolução clínica desse subgrupo de pts. Assim, optou por modificar o modelo previamente criado através do acréscimo de novos dados, como tempo de circulação extra-corpórea e índice cardíaco do paciente à admissão na unidade de terapia intensiva. A validação desse escore fora da instituição de origem foi realizada recentemente (33) e verificou-se que este escore apresentou bom poder discriminativo, observado através da análise da área sobre a curva ROC, além de ser de fácil manuseio na prática clínica diária.

A grande maioria dos trabalhos relacionados ao estudo de IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca são multicêntricos (3;20;34) com grande heterogeneidade entre os pts. O trabalho proposto será realizado em apenas um centro, na tentativa de identificar os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA após cirurgia cardíaca eletiva em nossa instituição e desenvolver um escore preditivo para IRA nessa situação.

Outro fato relevante é que em nosso país, não há nenhum trabalho prospectivo e realizado em um único centro que estudou as variáveis preditivas para o desenvolvimento de IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca e elaborar um escore prognóstico para a identificação dos pts. de alto risco para essa complicação.

## **Objetivos**

- Estabelecer os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.
- Estabelecer os fatores de risco para mortalidade nos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.
- Validação de escores prognósticos em pacientes portadores de IRA pós-cirurgia cardíaca.
- Desenvolvimento e validação prospectiva de escore prognóstico preditivo de IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca.

## **Pacientes e Métodos**

No período de julho/2003 a julho/2005, foram avaliados 603 pts. submetidos à cirurgia eletiva de revascularização miocárdica, troca valvular ou ambas no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pts. foram avaliados por um único observador desde 24h antes do ato cirúrgico para análise das variáveis pré-operatórias. Os pts. foram acompanhados a partir de sua chegada na Unidade de Terapia Intensiva para aplicação de escore prognóstico específico para cálculo de morbidade e mortalidade em cirurgia cardíaca e estudo das variáveis pertencentes aos períodos intra e pós-operatório imediato e até o sétimo dia pós-operatório para identificação dos casos de IRA. Foram aplicados escores prognósticos no dia do diagnóstico da IRA e no dia da realização da primeira diálise. As informações clínicas foram armazenadas em um banco de dados (planilha em Excel, Microsoft) desenvolvido para permitir o cálculo imediato dos escores prognósticos utilizados neste estudo.

### **1 - Critérios de seleção dos pacientes**

#### **1.1 Critérios de inclusão**

Todos os pacientes entre 18 e 90 anos de idade, ambos os sexos, submetidos a cirurgia eletiva de revascularização miocárdica, troca valvular ou ambas .

## 1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes menores de 18 anos de idade
- Cirurgias de emergência
- Cirurgias para correção de Cardiopatia Congênita
- Cirurgias para correção de Aneurisma de Aorta
- Pacientes com creatinina sérica acima de 3,0 mg/dL no período pré-operatório

## 2 - Critérios diagnósticos

### IRA :

- a) Aumento de creatinina sérica para nível maior ou igual a 2,0 mg/dL em pacientes com creatinina sérica basal inferior a 1,5 mg/dL;
- b) Aumento da creatinina em 50% de seu valor basal em pacientes com creatinina basal entre 1,5 e 3,0 mg/dL;
- c) Necessidade de diálise.

### Creatinina basal:

A última dosagem de creatinina sérica antes da internação hospitalar ou a primeira dosagem de creatinina na internação, com preferência para esta última.



### Indicação de Diálise :

A indicação do início da terapêutica dialítica foi de responsabilidade do médico nefrologista responsável pelo caso, não tendo o pesquisador qualquer influência sobre a indicação do procedimento.

## **3 - Variáveis Cirúrgicas**

### **3.1 Variáveis Pré-operatórias**

- Idade: Os pacientes foram estratificados em faixas etárias, com a seguinte distribuição : 18-29, 30-49, 50-69, 70-89 anos .
- Sexo
- Etnia: Os pacientes foram classificados em brancos, negros e amarelos
- IAM (Infarto Agudo do Miocárdio) prévio: Os pacientes foram divididos em 02 grupos : - a ) IAM recente – até 07 dias antes da data da cirurgia ; b) IAM tardio – com mais de sete dias antes da data da cirurgia .
- Insuficiência Cardíaca Congestiva: Os pacientes foram divididos em 4 grupos: I, II, III e IV conforme critérios clínicos da New York Heart Association.
- Número de Coronárias com mais de 50 % de estenose: Os pacientes foram divididos em 3 grupos, conforme o número de coronárias obstruídas com mais de 50 % de estenose .
- Hipertensão Arterial Sistêmica: A variável foi definida se uso de medicação anti-hipertensiva na avaliação pré-operatória.

- Diabetes mellitus: Os pacientes foram considerados diabéticos se estivessem em uso de insulina e/ou hipoglicemiante oral no momento da cirurgia.
- Glicemia capilar: Foi considerado o valor mais elevado de glicemia capilar colhido durante a internação hospitalar antes da intervenção cirúrgica.
- Acidente Vascular Cerebral (AVC): A variável foi considerada quando houvesse história de AVC (isquêmico ou hemorrágico) em qualquer momento prévio à cirurgia.
- Doença Vascular Periférica: A variável foi definida como história de claudicação intermitente e / ou procedimento vascular invasivo em qualquer momento prévio à cirurgia .
- Revascularização Miocárdica Prévia
- Cirurgia Valvular Prévia
- Fração de Ejeção de Ventrículo Esquerdo: Os pacientes foram divididos em 3 grupos conforme a fração de ejeção : a) 0,15 a 0,29 ; b) 0,30 a 0,49 ; c) 0,50 a 0,80.
- Sopro Carotídeo: A variável foi considerada positiva se presente na avaliação pré-operatória inicial .
- Cirurgia Combinada: A variável foi definida como realização de revascularização miocárdica associada a correção valvular ou duas correções valvulares abordadas no mesmo tempo cirúrgico.
- Peso / Superfície Corpórea

### 3.2 Variáveis Intra-operatórias

- Tempo de Circulação Extra Corpórea (CEC): Os pacientes foram divididos em 3 grupos, conforme o tempo de CEC : a) abaixo de 120 min; b) entre 120 e 180 min; c) acima de 180 min .
- Balanço Hídrico: Foi considerado o balanço hídrico total (em mL) determinado ao final do ato cirúrgico.

### 3.3 Variáveis Pós-operatórias

- Baixo Débito Cardíaco : definido como necessidade de no mínimo 3 drogas vasoativas ou suporte hemodinâmico com balão intra-aórtico nas primeiras 48 h após a cirurgia.
- Hemorragia : A variável foi considerada quando presente ao menos uma das seguintes condições: a) débito do dreno (mediastino ou pericárdico) acima de 1L/24h; b) retorno ao centro cirúrgico por sangramento nas primeiras 24 horas de pós-operatório; c) transfusão de 03 ou mais hemoderivados em sala cirúrgica ou dentro das primeiras 48 h de UTI.
- Pressão Venosa Central (PVC) (cmH<sub>2</sub>O).
- Bicarbonato arterial (mEq/L).

#### 4 - Escores Prognósticos

4.1 Escore de Higgins (30) – Foi aplicado à admissão do paciente na Unidade de Terapia Intensiva para cálculo do risco de morbidade e mortalidade.

Variáveis	Valor
• Área de superfície corpórea < 1,72m <sup>2</sup>	1
• Cirurgia cardíaca prévia	
uma	1
duas ou mais	2
• História de angioplastia ou cirurgia para doença vascular periférica	3
• Idade acima de 70 anos	3
• Creatinina pré-operatória acima de 1,9mg/dL	4
• Albumina pré-operatória < 3,5mg/dL	5
• Tempo de CEC >160 min	3
• Uso de balão intra-aórtico após CEC	7
• Gradiente alvéolo arterial de O <sub>2</sub> > 250mmhg	2
• Frequência cardíaca > 100 bat/min	3
• Índice cardíaco < 2,1L.min.m <sup>2</sup>	3
• Pressão venosa central > 17mmhg	4
• Bicarbonato arterial < 21mmol/L	4

Os valores numéricos associados à presença de cada variável são somados para obter um valor final que é utilizado para cálculo de risco de mortalidade e morbidade conforme o quadro:

Valor Final Obtido	Mortalidade	Morbidade
0-5	1%	5%
6-9	2%	12%
10-13	8%	24%
14-20	14%	42%
21+	40%	82%

4.2 - Índice de Severidade Individual - Necrose Tubular Aguda (ATN-ISI) (Liaño)  
(27) - Foi aplicado no dia do diagnóstico da IRA e no dia da realização da primeira diálise para cálculo do risco de mortalidade, conforme a equação:

$$\text{ATN-ISI} = 0,032(\text{idade em décadas}) - 0,086(\text{sexo}) - 0,109(\text{NTA nefrotóxica}) + 0,109(\text{oligúria}) + 0,116(\text{hipotensão}) + 0,122(\text{icterícia}) + 0,150(\text{coma}) - 0,154(\text{consciência normal}) + 0,182(\text{ventilação mecânica}) + 0,210$$

- Sexo masculino =1

- Oligúria-diurese < 400ml/24 horas =1
- Icterícia – Bilirrubinas > 2,0mg/dL =1
- Consciência normal =1
- NTA nefrotóxica =1
- Hipotensão – PAS < 100mmhg =1
- Coma =1
- Ventilação Mecânica =1
- Ausência de quaisquer destas características =0

4.3 - Mehta Score (35) - Foi aplicado no dia do diagnóstico da IRA e no dia de realização da primeira diálise para cálculo do risco de mortalidade.

Mehta Score = (0,0170.idade em décadas) + (0,8605.sexo masculino) + (0,0144.BUN) – (0,3398.creatinina) + (1,2242.insuficiência hematológica) + (1,1183.insuficiência hepática) + 0,9637.insuficiência respiratória) + (0,0119.frequência cardíaca) – (0,4432.logdébito urinário) – 0,7207

- Sexo Masculino =1
- Sexo Feminino =0
- BUN – valor de Uréia sérica em mg/dL dividido por 2,2
- Creatinina – valor de creatinina sérica em mg/dL

- Insuficiência hematológica – definida como leucócitos  $< 1000/\text{mm}^3$ , plaquetas  $< 20000/\text{mm}^3$ , hematócrito  $< 20\%$ , necessidade de transfusão de plaquetas para manter contagem de plaquetas  $>20000 \text{ mm}^3$
- Insuficiência hepática – definida como aumento nos níveis séricos de bilirrubinas (total e direta) ou AST, ALT e Fosfatase alcalina acima de duas vezes o valor normal ou INR  $> 1,5$ .
- Insuficiência respiratória – definida como frequência respiratória  $< 5/\text{min}$  ou  $> 49/\text{min}$ ,  $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmhg}$ ,  $\text{AaDO}_2 > 350\text{mmhg}$ , presença de ventilação mecânica por mais de 24 horas.
- Frequência cardíaca – Foi considerado o valor absoluto em batimentos/minuto.
- Débito urinário – Foi considerado o valor (em mL) correspondente à diurese das últimas 24 horas.

## 5 – Validação do Escore

Após a análise das variáveis de risco e elaboração de um escore prognóstico aplicado no período pós-operatório imediato e específico para o desenvolvimento de IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca, foram avaliados em nova amostra de 215 pts., no período de setembro/2005 a julho 2006, para a validação prospectiva do modelo de risco. Foram respeitados os mesmos critérios de inclusão e exclusão da amostra original, momento de aplicação do escore e os dados coletados na mesma instituição por um único observador.

## 6 – Análise Estatística

Foi realizada análise univariada para a caracterização dos pts. e análise multivariada por regressão logística para obtenção dos fatores de risco para IRA. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão da amostra e analisadas através do teste *t-student* não-pareado, com correção de Welch quando necessário. As variáveis não-paramétricas foram representadas na forma de mediana e percentil 25-75, utilizando-se o teste de Mann-Whitney para sua análise. As variáveis categóricas foram expressas na forma de frequência absoluta (n) e relativa (%) e analisadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher quando apropriado. Na análise multivariada, os resultados foram expressos por razão de chance (“odds ratio”, OR) e intervalo de confiança de 95% (CI).



Para o desenvolvimento do modelo final de regressão logística, as variáveis categóricas e contínuas categorizadas conforme ponto de inflexão da curva ROC, foram submetidas ao teste de  $\chi^2$  e aquelas com significância estatística ( $p \leq 0.10$ ) foram selecionadas com objetivo de desfecho IRA e introduzidas como candidatas ao modelo logístico final. As variáveis com funções fisiopatológicas semelhantes, pex: Cr. e ClCr. ou ICC e FEVE foram selecionadas através da razão de verossimilhança, favorecendo aquelas de maior valor estatístico. As variáveis selecionadas para a regressão logística foram submetidas à regressão probítica para o cálculo do peso de cada variável no escore prognóstico, que foi submetido à calibração pelo teste de Hosmer-Lemeshow e discriminação através da análise de área sob a curva ROC (receiver operating characteristic) que mostra a relação entre a sensibilidade e 1 menos especificidade. Com a obtenção do valor da área sob a curva ROC, infere-se o poder discriminante do escore. Modelos prognósticos com discriminação satisfatória apresentam área sob a curva ROC maior que 0,7 e aqueles com área próximo a 1 tenderiam a discriminar perfeitamente os pacientes. A área sob a curva ROC foi expressa em valor absoluto e a dispersão através do IC 95%. A validação prospectiva do escore prognóstico também foi submetida às análises de calibração e discriminação como na amostra original.

As diferenças foram consideradas significantes se a probabilidade de risco alfa foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ) e risco beta menor que 20%. A análise estatística foi realizada com o programa estatístico SPSS versão 10.0.

## **7– Considerações Éticas**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP e não foi necessário termo de consentimento para a obtenção dos dados ao longo do estudo.

## Resultados

### 1 - IRA

Foram avaliados 603 pts. submetidos à cirurgia eletiva de revascularização miocárdica, correção valvular ou ambas. A idade média dos pts. foi de  $60,1 \pm 12,8$  anos, IMC médio de  $26,2 \pm 4,5$ , Higgins Score médio de  $8,3 \pm 0,2$ , com predomínio do sexo masculino (62%) e a maioria pertencente a raça branca (88%). Dentre as comorbidades mais observadas, hipertensão arterial esteve presente em 82% dos pts. e diabetes em 28%, com glicemia capilar média pré-op. de  $127 \pm 3,2$  mg/dL. A maioria dos pts. (70%) apresentava função contrátil de ventrículo esquerdo pré-op. superior a 0,5, a Cr pré-op. média de 1,1 mg/dL e o ClCr médio de  $68,5 \pm 1,0$  mL/min. Circulação extra-corpórea (CEC) foi utilizada em 78% dos pts e o tempo médio de CEC foi de  $101,5 \pm 1,7$  min. Na admissão à UTI, os valores médios de bicarbonato arterial, índice cardíaco e pressão venosa central foram de  $20,8 \pm 0,2$  mEq/L,  $3,3 \pm 0,2$  mL/min/m<sup>2</sup> e  $12,7 \pm 0,1$  cmH<sub>2</sub>O, respectivamente. O principal tipo de cirurgia realizada foi revascularização miocárdica isolada em 53% dos pts., seguido de cirurgia valvular isolada em 25% e cirurgias combinadas em 21.5% dos pts. (Tabela 1).

**Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e comorbidades**

	(n)	(%)
Sexo Masc.	374	62
Branco	535	88,7
Negro	45	7,5
Amarelo	23	3,8
<b>Características clínicas</b>		
<b>Pré-op.</b>		
ICC NYHA < 2	399	66,1
ICC NYHA > 2	204	33,8
FeVe > 0.5	428	71
FeVe < 0.5	174	28,9
<i>Cineangiocoronariografia</i>		
Menos de duas coronárias com estenose > 50%	276	45
Mais de duas coronárias com estenose > 50%	327	53
<b>Intra-op.</b>		
Hemorragia	211	35
Balanco Hídrico > 3000 mL	355	58,9
<b>Pós-op. imediato</b>		
Uso de BIA	35	5,8
Baixo débito cardíaco	259	43
<b>Comorbidades</b>		
HAS	500	82,9
Diabetes	169	28
AVC Prévio	28	4,6
IAM Prévio	76	12,6
Dç. Vascular Periférica	27	4,5
Sopro Carotídeo	49	8,1
Revasc. Mioc. Prévia	31	5,1
Válvula Prévia	98	16,3

Valores expressos em frequência (n) e porcentagem (%)

A incidência de IRA foi de 11% (n=66), sendo 82% (n=55) de IRA não-dialítica e 18% (n=11) de IRA com necessidade de suporte dialítico. Na análise univariada, os fatores de risco significativos para o desenvolvimento de IRA foram divididos conforme os períodos pré, intra e pós-op. imediato. **Pré-op:** idade, glicemia capilar

> 140 mg/dL, fração de ejeção de V.E. < 0.5, ICC NYHA > 2, cirurgia combinada, Cr sérica > 1.2 mg/dL, ClCr < 60 ml/min. **Intra-op.**: hemorragia, tempo cec > 120 min. **Pós-op. imediato**: PVC > 14 cmH<sub>2</sub>O, IC < 1.7 mL/min/m<sup>2</sup>, frequência cardíaca > 85 bpm, uso de balão intra-aórtico, baixo débito cardíaco, bicarbonato arterial < 17 meq/L (Tabela 2).

**Tabela 2 – Análise Univariada dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA**

	Sem IRA n (%)	IRA n (%)	p	OR	95% CI
<b>Pré-op.</b>					
Idade > 65 a	187 (34,4%)	33 (55%)	0,002	2,32	1,35-3,98
Sexo fem.	210 (39%)	18 (27,2%)	0,05	1,77	0,97-3,22
Sexo masc.	327 (61%)	48 (72,8%)	0,05		
HAS	451 (83,1%)	49 (81,7%)	0,786	0,9	0,45-1,81
Diabetes	148 (27,3%)	21 (35%)	0,2	1,43	0,81-2,52
AVC	25 (4,6%)	3 (5%)	0,89	1,09	0,31-3,72
Glicemia capilar > 140 mg/dL	112 (20,6%)	23 (38,3%)	0,0001	2,39	1,36-4,19
IAM Prévio	68 (40,7%)	8 (21,6%)	0,223	0,58	0,24-1,39
FEVE < 0.5	141 (26,1%)	33 (55%)	0,0001	3,45	2-5,94
ICC NYHA > 2	177 (32,6%)	27 (45%)	0,0001	6,11	2,18-17,13
R.M. prévia	25 (4,6%)	6 (10%)	0,07	2,3	0,9-5,85
Válvula prévia	87 (16%)	11 (18,3%)	0,64	1,17	0,58-2,35
R.M. isolada	293 (82%)	26 (8%)			
Válvula isolada	176 (82%)	16 (8%)			
Cirurgia Combinada	49 (78%)	14 (22%)	0,0019	3,19	1,62-6,25
Cr Pré-op. > 1,2 mg/dL	115 (21,1%)	34 (56,6%)	0,0001	4,86	2,8-8,44
ClCr Pré-op. < 60 mL/min	133 (24,4%)	31 (51,6%)	0,0001	3,29	1,91-5,67
<b>Intra-op.</b>					
Balanço Hídrico > 3000 mL	325 (59,8%)	30 (50%)	0,14	0,67	0,39-1,14
Tempo de CEC > 120 min.	115 (21,1%)	24 (40%)	0,002	2,26	1-5,1
Hemorragia	174 (32,3%)	37 (61,6%)	0,0001	3,36	1,94-5,83
<b>Pós-op. imediato</b>					
Bicarbonato arterial < 17 meq/L	35 (6,4%)	11 (18,3%)	0,001	3,25	1,55-6,81
PVC > 14 cmH2O	198 (36,4%)	32 (53,3%)	0,01	1,99	1,16-3,40
IC < 1.7 mL/min/m2	140 (25,7%)	32 (53,3%)	0,0001	3,3	1,92-5,69
Freq. Cardíaca > 85 bpm	360 (66,2%)	50 (83,3%)	0,007	2,54	1,26-5,12
Uso de BIA	21 (3,8%)	14 (23,7%)	0,0001	7,73	3,68-16,23
Baixo Débito Cardíaco	216 (40,1%)	43 (61,6%)	0,0001	3,77	2,09-6,79

Valores expressos em frequência (n) e porcentagem (%)

As variáveis selecionadas para o modelo de regressão logística e inclusão no escore prognóstico final foram: idade, cirurgia combinada, CEC > 120 min, PVC > 14 cmH<sub>2</sub>O, baixo débito cardíaco, ICC NYHA > 2, glicemia capilar pré-op. > 140 mg/dL e Cr sérica pré-op. > 1.2 mg/dL (Tabela 3).

**Tabela 3 – Análise Multivariada dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA**

	OR	95%CI	95%CI
<b>Pré-op.</b>			
Idade > 65a.	1,89	1,18	3,01
Cr > 1.2 mg/dL	1,83	1,09	3,08
Glicemia capilar > 140 mg/dL	1,27	0,73	2,18
ICC NYHA > 2	3,26	2,01	5,26
Cirurgia combinada	3,37	1,61	7,05
<b>Intra-op.</b>			
CEC > 120 min.	2,46	1,71	3,56
<b>POi</b>			
Baixo débito cardíaco	1,62	1,09	2,40
PVC > 14 cmH <sub>2</sub> O	1,92	1,22	3,03

O cálculo do risco preditivo para o desenvolvimento de IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca pode ser efetuado da seguinte forma (Tabela 4):

**Tabela 4 – Escore Prognóstico**

Fator de Risco	Pontos
Cirurgia combinada	3,7
ICC NYHA > 2	3,2
Cr sérica pré-op. > 1,2 mg/dL	3,1
Baixo débito cardíaco	2,5
Idade > 65a	2,3
CEC > 120 min	1,8
Glicemia capilar pré-op. > 140 mg/dL	1,7
PVC > 14 cmH <sub>2</sub> O	1,7

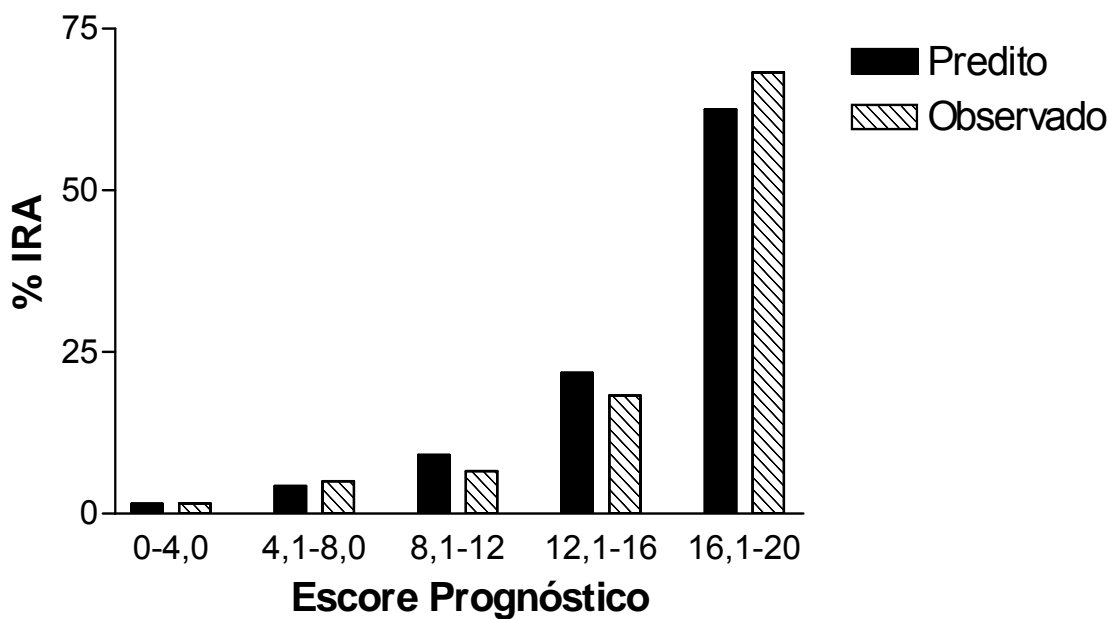
Nota mínima=0 Nota máxima=20

Foram selecionadas cinco categorias de risco para o desenvolvimento de IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca (escores 0 a 4, 4,1 a 8, 8,1 a 12, 12,1 a 16 e 16,1 a 20), que determinam um risco de IRA respectivamente de: 1,5%, 4,3%, 9,1%, 21,8% e 62,5%. Portanto, conforme a nota final do escore, que pode variar de 0 a 20, é calculado o risco de IRA de acordo com as categorias de risco (Tabela 5 e Gráfico 1).

**Tabela 5 – Risco de IRA conforme categorias de risco**

Categorias de Risco	Risco de IRA (%)
0-4	1,5
4,1-8	4,3
8,1-12	9,1
12,1-16	21,8
16,1-20	62,5

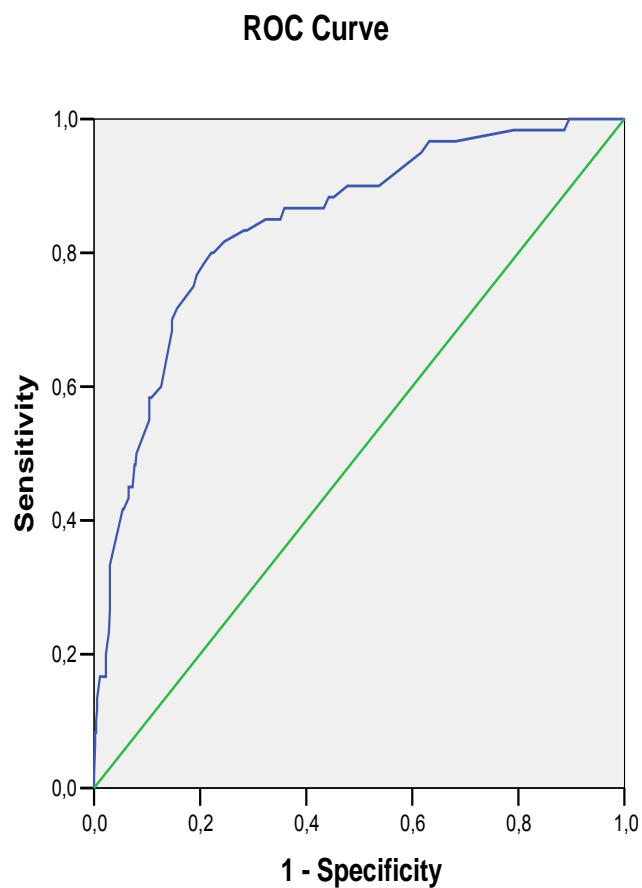
**Gráfico 1 Calibração da amostra original**





A discriminação do escore prognóstico desenvolvido na amostra original (n=603) foi avaliada através da análise de área sob curva ROC, com AUC 0,84 (Figura 1).

**Figura 1 – Discriminação do Escore Prognóstico para o desenvolvimento de IRA**

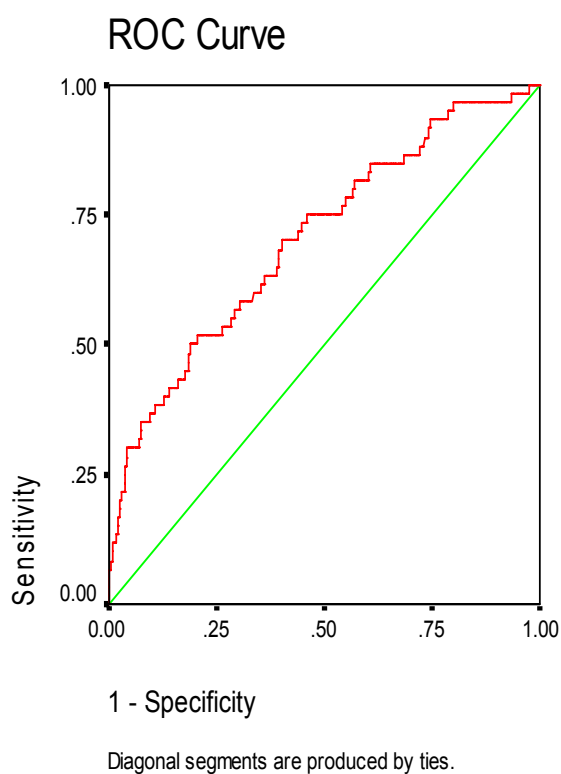


Diagonal segments are produced by ties.

Área sob Curva	Desvio Padrão	95%CI
0,843	0,27	0,78 a 0,89

O Escore de Higgins foi fator prognóstico para o desenvolvimento de IRA, com valor absoluto de  $12 \pm 6,7$  nos pts. com IRA e  $7,3 \pm 4,5$  no grupo sem IRA, ( $p=0,0001$ ). Na análise da área sob curva ROC, o Escore de Higgins apresentou discriminação regular para o desenvolvimento de IRA, com AUC 0,70 (Figura 2).

**Figura 2 – Discriminação do Escore Higgins para o desenvolvimento de IRA**



Área sob Curva	Desvio Padrão	95%CI
0,70	0,03	0,62-0,76

## 2 - Necessidade de Diálise

Nos pts. com IRA, a presença de disfunção renal pré-op. influenciou a necessidade de diálise, o ClCr foi de 50 mL/min. nos pts. com IRA dialítica e de 69 mL/min. nos pts. com IRA não-dialítica. O mesmo não foi observado com os valores de Cr. pré-op. O tempo de CEC foi maior nos pts. com IRA dialítica (137,75 min. vs. 116,51 min.,  $p < 0,002$ ), assim como os valores de glicemia capilar pré-op. (240 mg/dL vs. 134 mg/dL,  $p < 0,0001$ ). Os pts. com necessidade de diálise apresentaram menores valores de IC na admissão à UTI (2,65 mL/min/m<sup>2</sup> vs. 3,21 mL/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0,002$ ), quando comparados com os pts. que evoluíram com IRA não-dialítica. Os valores de PVC no POi foram superiores nos pts. dialíticos (15,75cmH<sub>2</sub>O vs. 14,57cmH<sub>2</sub>O,  $p < 0,02$ ), assim como a frequência cardíaca (103 bpm vs. 95 bpm,  $p < 0,02$ ).

A necessidade de BIA foi fator determinante para diálise no grupo IRA, com 50% dos pts. dialíticos em uso de BIA e apenas 18,4% dos pts. com IRA não-dialítica fizeram uso desse dispositivo, ( $p = 0,03$ , OR 4,44, 1,05-18,66) (Tabela 6).

**Tabela 6 – Análise dos fatores de risco para necessidade de diálise no grupo IRA**

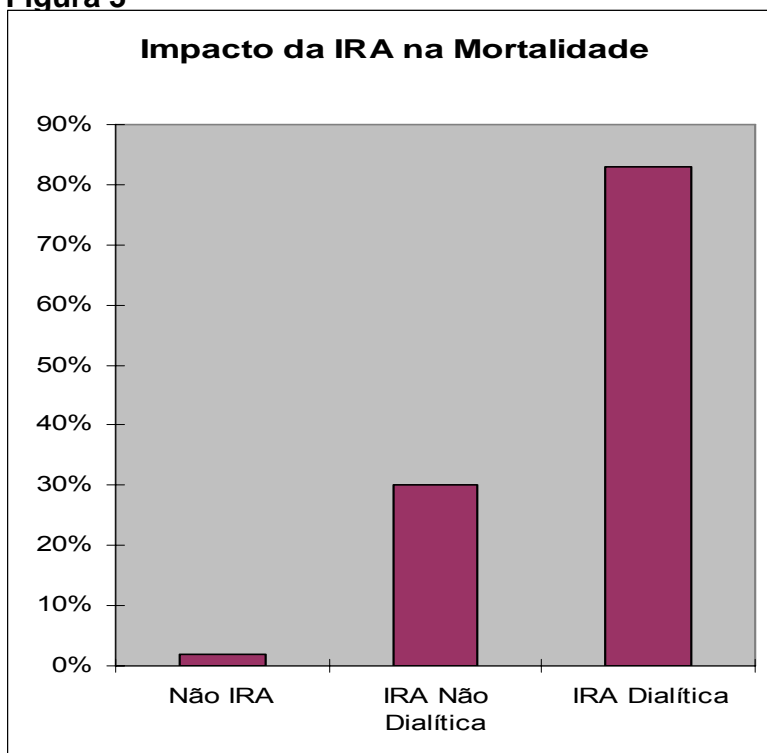
	Sem Diálise	Diálise	p	OR	95% CI
<b>Pré-Op.</b>					
Cr. sérica (mg/dL)	1,4±0,3	1,4±0,5	0,06		
ClCr. (mL/min)	68,9±26,2	49,9±18,1	0,01		
Glicemia capilar (mg/dL)	134,6±82,3	240,1±161,9	0,0001		
Sopro Carotídeo	1 (2%)	2 (18,2%)	0,02	10,66	0,8-130,4
<b>Intra-Op.</b>					
Tempo CEC	116,5±36,2	137,7±48,9	0,002		
<b>POi</b>					
IC (mL/min/m <sup>2</sup> )	3,2±0,9	2,6±1,2	0,002		
PVC (cmH <sub>2</sub> O)	14,5±4,9	15,7±3,0	0,02		
Frequência Cardíaca (bpm)	95,1±18,7	103,0±9,7	0,02		
Uso de Balão Intra-Aórtico	9 (18,4%)	5 (50%)	0,03	4,44	1,0-18,6

*Valores expressos em média±dp ou frequência (n) e porcentagem (%)*

### 3 - Mortalidade

A mortalidade para os casos de IRA sem necessidade de diálise foi de 31% (n=17) e de 82% (n=9) para os casos de IRA dialítica. A mortalidade para os casos sem IRA foi de 2% (n=11) (Figura 3).

**Figura 3**



A análise dos fatores de risco para mortalidade também foi dividida em cinco compartimentos:

- I. Demográficos
- II. Comorbidades
- III. Cardiovasculares
- IV. Renais
- V. Hemodinâmicos

### 3.1 - Demográficos

Nenhuma variável demográfica apresentou diferença entre sobreviventes e não sobreviventes. Idade, sexo, etnia e tipo de cirurgia não foram significantes (Tabela 7).

**Tabela 7 – Análise dos fatores de risco demográficos para Mortalidade**

	Não Sobreviventes	Sobreviventes	p
Idade	59,5±12,8	67,5±9,9	0,12
IMC	26,3±4,6	25,0±3,9	0,28
Peso	71,2±14,4	67,6±12,2	0,16
Sexo Masc.	346 (61,7%)	28 (66,7%)	0,52
Sexo Fem.	215 (38,3%)	14 (33,3%)	
Branços	500 (89,1%)	35 (83,3%)	0,15
Negros	43 (7,7%)	2 (4,8%)	
Amarelos	18 (3,2%)	5 (11,9%)	

Valores expressos em média±dp ou frequência (n) e porcentagem (%)

### 3.2 - Comorbidades

De maneira semelhante às variáveis demográficas, nenhuma comorbidade influenciou a sobrevivência dos pts. no pós-op. de cirurgia cardíaca. A incidência de HAS, diabetes, AVC prévio e dç. vascular periférica não foi diferente entre sobreviventes e não sobreviventes. Entretanto, os níveis glicêmicos pré-op. apresentaram impacto na mortalidade, com valor médio de 162±99 nos pts. que evoluíram para óbito e 124±77 nos sobreviventes, (p=0,004) (Tabela 8).

**Tabela 8 – Análise das comorbidades como fatores de risco para Mortalidade**

	Não Sobreviventes	Sobreviventes	p
HAS	468 (83,4%)	32 (76,2%)	0,23
Diabetes	156 (27,8%)	13 (31%)	0,66
AVC Prévio	26 (4,6%)	2 (4,8%)	0,97
Dç. Vasc. Periférica	25 (4,5%)	2 (4,8%)	0,92
Sopro Carotídeo	46 (8,2%)	3 (7,1%)	0,8
Glicemia Capilar pré-op (mg/dL)	162,02±99,16	124,85±77,77	0,004

Valores expressos em média±dp ou frequência (n) e porcentagem (%)

### 3.3- Cardiovasculares

A presença de disfunção miocárdica pré-op., evidenciada pela FeVe < 0.5 e ICC NYHA > 2, foi determinante para mortalidade. No entanto, o mesmo não foi observado com IAM prévio e número de coronárias com estenose superior a 50% no cateterismo cardíaco pré-op. Os pts. com antecedentes de revascularização miocárdica pré-op. apresentaram chance quatro vezes maior de evoluírem para óbito, diferentemente dos pts. com antecedentes de correção valvular prévia, que não apresentaram diferença entre os sobreviventes e os não-sobreviventes (Tabela 9).

**Tabela 9 – Análise dos fatores de risco cardiovasculares para Mortalidade**

	<b>Não Sobreviventes</b>	<b>Sobreviventes</b>	<b>p</b>
IAM Prévio	6 (35,3%)	70 (39,3%)	0,74
FeVe < 0.5	20 (47,6%)	154 (27,5%)	0,02
ICC NYHA > 2	21 (50%)	183 (32,7%)	0,001
Revasc.Mioc. Prévia	7 (16,7%)	24 (4,3%)	0,0001
Válvula Prévia	7 (16,7%)	91 (16,2%)	0,94
Num. Coronárias com estenose > 50%			
Nenhuma	14 (33,3%)	179 (31,9%)	0,312
Uma	4 (9,5%)	22 (3,9%)	
Duas	5 (11,9%)	52 (9,3%)	
Três	9 (21,4%)	109 (19,4%)	
Acima de quatro	10 (23,8%)	199 (35,5%)	
Revasc. Mioc. Isolada	302 (53,8%)	17 (40,5%)	0,27
Correção Valvular Isolada	142 (25,4%)	10 (23,8%)	
Cirurgia Combinada	36 (6,5%)	4 (9,5%)	

*Valores expressos em freqüência (n) e porcentagem (%)*

### 3.4- Renais

A presença de disfunção renal pré-op. apresentou impacto na mortalidade. Os níveis de Cr pré-op. foram maiores nos não sobreviventes (1,52 vs. 1,11 mg/dL,

p<0,0001), assim como o ClCr pré-op. foi menor nos pts. que evoluíram para óbito (51,58 vs. 69,92 mL/min, p<0,0001) (Tabela 10).

**Tabela 10 – Análise dos fatores de risco renais para Mortalidade**

	Não Sobreviventes	Sobreviventes	p
<b>Pré-Op.</b>			
Cr. sérica mg/dL	1,5±0,5	1,1±0,3	0,0001
ClCr. mL/min	51,5±20,1	69,9±26,1	0,0001

*Valores expressos em média±dp*

### 3.5- Hemodinâmicos

No período intra-op., a ocorrência de hemorragia foi maior no grupo de não-sobreviventes (71,4% vs. 32,6%, p<0,0001), assim como o tempo de CEC (198,61min. vs. 115,48min., p<0,001). Da mesma forma, a necessidade de BIA foi mais prevalente no grupo de pts. com evolução para óbito (22% vs. 4,6%, p<0,0001). A presença de disfunção miocárdica no pós-op. imediato também foi determinante da mortalidade, com maior incidência de pts. com baixo débito cardíaco (64,3% vs. 41,8%, p<0,0001), menor IC (2,92 vs. 3,39 mL/min/m<sup>2</sup>, p<0,0001) e maior PVC (15,56 vs. 12,5 cmH<sub>2</sub>O, p<0,0008) no grupo de não-sobreviventes (Tabela 11).

**Tabela 11 – Análise dos fatores de risco hemodinâmicos para Mortalidade**

Intra-Op.	Não Sobreviventes	Sobreviventes	p
Hemorragia	30 (71,4%)	181 (32,6%)	0,0001
Tempo CEC (min)	198,6±34,8	115,4±37,9	0,001
Balanço Hídrico (mL)	3070 (1800-4000)	3400 (2500-4250)	0,12
<b>POi</b>			
ÍC (mL/min/m <sup>2</sup> )	2,9±1,0	3,3±0,6	0,0001
PVC (cmH <sub>2</sub> O)	15,5±5,4	12,5±3,8	0,0008
Uso de BIA	9 (22%)	26 (4,6%)	0,0001
Baixo Débito Cardíaco	27 (64,3%)	232 (41,8%)	0,0001
Bicarbonato Arterial < 17 meq/L	20,8±2,4	20,6±1,9	0,25

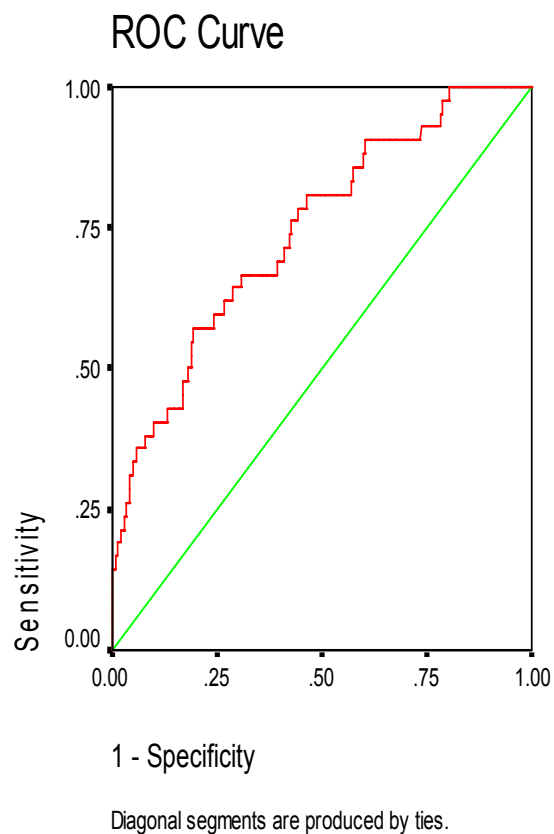
*Valores expressos em média±dp ou frequência (n) e porcentagem (%)*

## 4 - Desempenho dos Escores Prognósticos

### 4.1 - Escore de Higgins

O Escore de Higgins foi fator prognóstico para mortalidade, com valor absoluto de  $15,2 \pm 9,3$  nos não-sobreviventes e  $7,4 \pm 4,4$  nos sobreviventes, ( $p=0,001$ ). Na análise da área sob a curva ROC, o Escore Higgins apresentou boa discriminação para mortalidade, com AUC 0,74 (Figura 4).

**Figura 4 – Discriminação do Escore Higgins para Mortalidade**



Área sob Curva	Desvio Padrão	Significância
0,743	0,40	0,0001



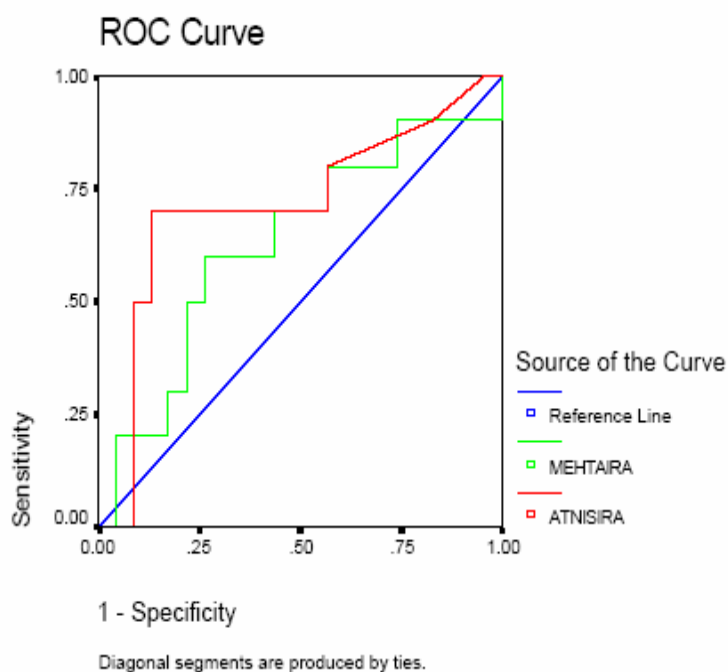
#### 4.2 - ATN-ISI (Liaño) Score

O Escore ATN-ISI (Liaño) apresentou valor médio de  $0,54 \pm 0,15$ , quando aplicado no dia do diagnóstico da IRA. Na análise da curva ROC, não apresentou boa discriminação para IRA, com área sob a curva de 0,66 (Figura 5).

#### 4.3 - Mehta Score

O Mehta score apresentou valor médio de  $2,37 \pm 0,76$ , quando aplicado no dia do diagnóstico da IRA. Na análise da curva ROC, não apresentou boa discriminação para IRA, com área sob a curva de 0,66 (Figura 5).

**Figura 5 – Discriminação dos Escores ATN-ISI e Mehta para mortalidade no grupo IRA**



Escore	Área sob Curva	Desvio Padrão	Significância
ATN-ISI (Liaño)	0,667	1,56	0,480
Mehta	0,667	0,201	0,480

### **Validação do Escore Prognóstico para IRA após cirurgia cardíaca**

Foram avaliados 215 pts. para a validação prospectiva do escore prognóstico desenvolvido. Nessa amostra, a incidência de IRA foi de 14% (n=30), sendo 60% (n=18) IRA não-dialítica e 40% (n=12) IRA com necessidade de diálise. A idade média dos pts. foi de  $60,9 \pm 13$  anos, IMC médio de  $26,1 \pm 4,1$ , Cr pré-op. média de  $1,09 \pm 0,38$  mg/dL, ClCr médio de  $71,06 \pm 28,20$  mL/min e glicemia capilar pré-op. média de  $138,31 \pm 88,20$  mg/dL. O valor médio do Escore de Higgins foi de  $5,5 \pm 4,6$ , com tempo médio de CEC de  $96 \pm 31,6$  min. Na admissão à UTI, os valores médios de bicarbonato arterial, índice cardíaco e pressão venosa central foram de  $21,2 \pm 3$  mEq/L,  $3,3 \pm 0,6$  mL/min/m<sup>2</sup> e  $13,3 \pm 4,2$  cm H<sub>2</sub>O, respectivamente. O principal tipo de cirurgia realizada foi revascularização miocárdica isolada em 49,7% dos pts., seguido de cirurgia valvular isolada e cirurgias combinadas, em 27% e 23,3% dos pts., respectivamente (Tabela 12).

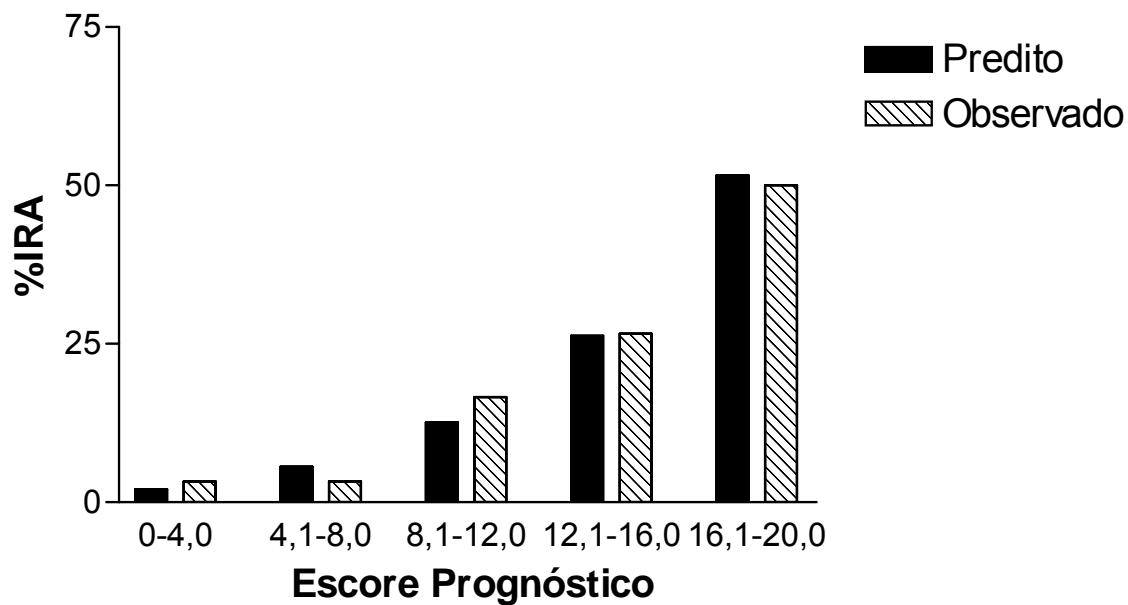
**Tabela 12 – Características Demográficas, Clínicas e Comorbidades**

	n	%
Sexo Masc.	120	55,8
Branco	183	85,1
<b>Características clínicas</b>		
<b>Pré-op.</b>		
ICC NYHA < 2	147	68,4
ICC NYHA > 2	68	31,6
FeVe > 0.5	155	72
FeVe < 0.5	60	28
<i>Cineangiocoronariografia</i>		
Menos de duas coronárias com estenose > 50%	105	48,9
Mais de duas coronárias com estenose > 50%	110	51,1
<b>Intra-op.</b>		
Hemorragia	81	37,6
<b>Pós-op. imediato</b>		
Uso de BIA	16	7,4
Baixo débito cardíaco	128	59,5
<b>Comorbidades</b>		
HAS	160	74,4
Diabetes	68	31,6
AVC Prévio	14	6,5
IAM Prévio	13	6
Dç. vascular periférica	8	3,7
Sopro carotídeo	16	7,4
Revasc. mioc. prévia	13	6
Válvula prévia	30	13,9

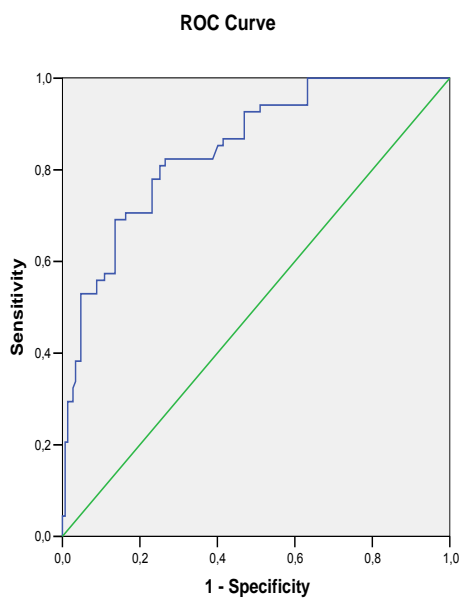
*Valores expressos em frequência (n) e porcentagem (%)*

Foram realizados testes de calibração segundo a equação de Hosmer-Lemeshow (Gráfico 2) e discriminação através de análise da área sob curva ROC (Figura 6), com boa performance em ambas análises (AUC 0,847).

**Gráfico 2 - Calibração da Validação Prospectiva**



**Figura 6 – Discriminação do Escore Prognóstico para o desenvolvimento de IRA**



Área sob Curva	Desvio Padrão	95%CI
0,847	0,27	0,79-0,90

## Discussão

A incidência de IRA de 11% é compatível com dados de literatura (3;20), onde aproximadamente 5 a 15% dos pts. evoluem com IRA no pós-op. de cirurgia cardíaca. A elevada mortalidade (82%) associada à presença de IRA dialítica encontrada nesse estudo, também foi recentemente descrita por Chertow e cols. (3). Neste estudo, os pts. com necessidade de suporte dialítico no pós-op. apresentaram mortalidade de 60%. Mesmo os casos de IRA não-dialítica contribuem de maneira significativa para aumento na mortalidade. Em nosso estudo, os pts. que apresentaram aumento dos níveis de Cr. acima de 2,0 mg/dL e não necessitaram de diálise apresentaram mortalidade de 31%, em comparação com 2% naqueles pts. que evoluíram sem alteração de função renal no período pós-operatório. Achados semelhantes também foram descritos por Lassnigg e cols. (6), onde pts. que apresentavam aumento de Cr. > 0,5 mg/dL até 30 dias do pós-op. apresentavam mortalidade aproximadamente 18 vezes superior àqueles pts. que evoluíram sem alteração da função renal. De maneira semelhante, Thakar e cols. (36) observaram mortalidade cinco vezes superior nos pts. com redução da taxa de filtração glomerular superior à 30% no período pós-op., quando comparados aos indivíduos que evoluíram com função renal normal. O risco de óbito permanece aumentado mesmo após 100 meses de acompanhamento naqueles pts. que apresentaram aumento de Cr. superior à 25% após a cirurgia (7).

O envelhecimento da população confronta médicos com pts. cada vez mais idosos, com diversas comorbidades e necessidade de realização de

procedimentos médicos complexos. A idade média dos pts. nesse estudo foi de 60 anos e os pts. que evoluíram com IRA eram mais idosos que o grupo sem IRA. Van Den e cols. (37) analisando retrospectivamente uma população de pts. com IRA dialítica em pós-op. de cirurgia cardíaca, não observou que idade avançada fosse fator de risco para IRA e sugerem que idade não deve ser uma contra-indicação para a realização de procedimentos cardio-cirúrgicos nessa população. Entretanto, diversos autores (19;20;38;39) confirmam a idade como fator de risco para desenvolvimento de IRA pós cirurgia cardíaca, possivelmente em função de menor reserva renal e conseqüentemente menor tolerância às flutuações hemodinâmicas e eletrolíticas comumente observadas após a intervenção cirúrgica. Boldt e cols. (39) descreveram uma maior concentração de marcadores de lesão tubular renal, como glutathione transferase no pós-op. de cirurgia cardíaca em idosos, mesmo com níveis séricos de Cr. dentro da normalidade, alertando sobre a necessidade de maior vigilância de disfunção renal nesse subgrupo de pacientes.

A maioria dos estudos que avaliam fatores de risco para IRA apresentam um predomínio de pts. do sexo masculino. Fortescue e cols. (34) relataram incidência de 26% de pts. do sexo feminino e Mangano e cols. (20) apenas 24%. Nesses estudos, sexo feminino não foi identificado como fator de risco para IRA em pós-op. de cirurgia cardíaca. No entanto, Thakar e cols. (40) descreveram sexo feminino como fator de risco para IRA após cirurgia cardíaca, em uma população composta por 30% de mulheres. Nosso estudo apresentou incidência de 38% de pts. do sexo feminino e não observou influência dessa variável na incidência de IRA na análise multivariada por regressão logística. Tu e cols. (41) observaram

que sexo feminino é fator de risco para mortalidade e que elas permanecem maior tempo na UTI após cirurgia cardiovascular. Mueller e cols. (42) relataram maior incidência de nefropatia do contraste após cateterismo cardíaco em pts. do sexo feminino. Em contrapartida, a maioria dos estudos epidemiológicos sobre a incidência de IRA descrevem maior chance de falência renal aguda em pts. do sexo masculino. Liano e cols. (43) observaram que a incidência de IRA foi de 65% em homens e 35% em mulheres em estudo multicêntrico e prospectivo, porém não analisaram sexo feminino como fator de risco independente para IRA, além disto a população era bastante heterogênea, diferentemente de nosso estudo realizado exclusivamente em pós-op. de cirurgia cardíaca eletiva. Os motivos que explicam a maior incidência de IRA em pts. do sexo feminino no pós-operatório de cirurgia cardiovascular podem estar relacionados a maior gravidade das lesões coronarianas e/ou valvulares e a maior incidência de baixo débito cardíaco em mulheres no POi de revascularização coronariana (44).

Dentre as comorbidades estudadas, a presença de HAS pode levar ao desenvolvimento de alterações vasculares renais que limitam a capacidade de recuperação funcional renal após insulto isquêmico. Domanovits e cols. (45) identificaram HAS como um dos principais fatores de risco para IRA após parada cardiorrespiratória, situação que pode mimetizar o período intra-op. de cirurgia cardíaca. Nos pts. com IRA dialítica, HAS foi determinante de mortalidade em pós-op. de cirurgia cardiovascular (46) e em pts. internados em UTI geral no HCFMUSP (47). HAS crônica pode levar à arterioloesclerose hialina da vasculatura pré-glomerular e consequente perda da capacidade de autoregulação renal, de modo que a redução nos níveis de pressão arterial média no intra-op.

pode causar diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento dos níveis séricos de Cr. (48). Como o ClCr. pré-op. médio de nossa população foi de 68 mL/min e 82% dos pts. eram hipertensos, é questionável se o aumento da pressão de perfusão intra-op. pode levar à melhor performance renal e menor incidência de complicações pós-operatórias nesse grupo de pts. (49), uma vez que essa variável também não influenciou o desenvolvimento de IRA em nosso estudo.

A presença de diabetes é fator de risco conhecido para o desenvolvimento de IRA em diversas situações clínicas. No entanto, alguns autores acreditam que pts. diabéticos apresentam maior incidência de IRA em função do maior número de comorbidades (50) e que isoladamente a presença de diabetes não influencia o surgimento de IRA (51), como observado em nosso estudo. Entretanto, níveis glicêmicos pré-op. acima de 140 mg/dL aumentaram consideravelmente a incidência de IRA pós-op. em nossa população. Chertow e cols. (3) identificaram a presença de diabetes pré-op. como fator de risco para IRA em pós-op. de cirurgia cardíaca somente na análise univariada e também não incluíram essa variável no modelo final de regressão logística. Mangano e cols. (20) observaram que diabetes é fator de risco independente para IRA pós-op, porém incluíram apenas pts. diabéticos tipo 1 em sua amostra. Verma e cols. (52) demonstraram que a hiperglicemia seguida por lesão tipo isquemia-reperfusão em cirurgias de revascularização miocárdica causa aumento de endotelina-1 miocárdica, dificultando a performance ventricular e possivelmente levando à redução da pressão de perfusão renal. Por outro lado, Van Den Berghe e cols. (53) observaram que a normalização dos níveis glicêmicos com uso de insulina no período pós-op. de cirurgia cardiovascular levou à redução de 40% na incidência



de IRA dialítica. Entretanto, ainda não é estabelecido se tal estratégia pode ser aplicada no período pré-op., assim como seu impacto na incidência de IRA.

A realização de procedimentos cardiocirúrgicos para correção de defeitos valvulares (mitral ou aórtica) tem sido relacionada com maior incidência de IRA (5;54), principalmente no manuseio da válvula aórtica em função de maior sobrecarga embólica à circulação sistêmica e consequente lesão renal. No entanto, nosso estudo não confirmou essa hipótese, observou-se incidência semelhante de IRA entre os pts. submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica e correção valvular. Entretanto, a realização de cirurgia combinada (válvula + revasc. miocárdica) aumentou aproximadamente 3 vezes a chance de desenvolver IRA no período pós-op., confirmando os achados de Thakar e cols. (21) que observaram incidência 2 vezes maior de IRA nos pts. submetidos à cirurgia combinada (32% vs. 16%) e incluíram essa variável em seu escore preditor de IRA em pós-op. de cirurgia cardíaca.

Um dos principais fatores preditivos para o surgimento de IRA pós-cirurgia cardíaca é a presença de disfunção renal pré-op, sendo que o risco dessa complicação associada à necessidade de diálise pode atingir até 20% dos pts. com Cr. pré-op. entre 2,0 e 4,0 mg/dL e aproximadamente 30% dos pts. com Cr. pré-op. acima de 4,0 mg/dL (3;21;40). Nossos resultados confirmam esses achados, pois pts. com Cr. pré-op. > 1,2 mg/dL apresentaram chance aproximadamente duas vezes maior de desenvolverem IRA no período pós-operatório. Até o presente momento, não é possível identificar se o impacto da disfunção renal pré-op na incidência de IRA pós-cirurgia cardíaca se deve à presença de menor reserva renal, redução da perfusão renal decorrente da menor

reserva cardíaca ou uma combinação entre ambas situações. Sabe-se que episódios de hipotensão arterial pré-op. são capazes de induzir lesão endotelial, com redução na síntese de substâncias vasodilatadoras, como óxido nítrico e predomínio de substâncias vasoconstritoras, como endotelina, podendo causar isquemia e injúria renal (55;56). Além disto, pode ocorrer a contribuição de medicações nefrotóxicas, utilização de contrastes radiológicos por via endovenosa e lesões microvasculares induzidas pela elevada incidência de hipertensos e diabéticos em nossa população.

Assim como a presença de disfunção renal é um importante fator preditivo para o desenvolvimento de IRA em pós-op. de cirurgia cardíaca, a disfunção cardíaca pré e pós-op, também contribui de maneira significativa para o surgimento de IRA (19;57). Aproximadamente 33% dos nossos pts., apresentavam ICC NYHA > 2 e 30% deles tinham FeVe abaixo de 50% antes da intervenção cirúrgica e ambas as variáveis apresentaram impacto na incidência de IRA no período pós-op. Estas condições podem ter contribuído para o desenvolvimento de isquemia renal em nossos pts., cujo ClCr. pré-op. médio foi de 68 mL/min., sugerindo uma importante interação entre os compartimentos renais e cardiovasculares.

A maior ativação de mediadores inflamatórios como TNF- $\alpha$  em pts. com disfunção miocárdica também pode contribuir para o desenvolvimento de lesão endotelial renal, ativação do sistema renina-angiotensina e consequente redução da taxa de filtração glomerular, como sugerido recentemente por alguns autores (58-60).

Atualmente existem controvérsias na literatura sobre o verdadeiro impacto da CEC na evolução renal pós-op. A realização de revascularização miocárdica sem

suporte extra corpóreo minimiza a ativação da cascata inflamatória e liberação de citocinas, porém está associada a maior instabilidade hemodinâmica intra-op. em função de maior compressão ventricular durante a manipulação cardíaca no procedimento cirúrgico (61). Entretanto, alguns estudos não randomizados observaram menor lesão tubular renal nos pts. submetidos à cirurgias sem CEC (62;63). Ascione e cols. (64) descreveram que nos pts. com disfunção renal prévia, a ausência de CEC protege contra maiores oscilações nos níveis de Cr. pós-op, porém a incidência de IRA dialítica não foi diferente do grupo de pts. submetidos à revascularização miocárdica isolada com CEC. Em contraste, Schwann e cols. (88) não observaram nenhum efeito renoprotetor da cirurgia sem CEC nos pts. com função renal normal pré-op. Em análise prospectiva de 100 pts. submetidos à cirurgia cardiovascular, Boldt e cols. (65) observaram que o tempo de CEC superior a 90 min. foi capaz de aumentar a concentração dos marcadores urinários de lesão tubular renal. Em nosso estudo, tempo de CEC acima de 120 min. foi preditivo de IRA na análise multivariada e incluído no modelo final de regressão logística. Entretanto, nossos dados não permitem a comparação da incidência de IRA nos grupos com e sem CEC em função da elevada porcentagem de pts. submetidos à correção valvular e cirurgias combinadas em nossa amostra.

Na tentativa de minimizar os efeitos de hipoperfusão regional, hipotermia e necessidade de hemoderivados no intra-op de cirurgia cardíaca, geralmente induz-se um estado de hemodiluição através da reposição volêmica agressiva durante a circulação extra-corpórea. Entretanto, alguns estudos (66;67) tem demonstrado um impacto negativo dessa manobra na evolução da função renal e na mortalidade em pós-op. de cirurgia cardíaca. Karkouiti e cols. (68) observaram que

a hemodiluição severa intra-op, com hematócrito inferior à 21%, duplica o risco de IRA com necessidade de diálise no pós-op., provavelmente em função da menor oferta de oxigênio à medula renal em regime de hipóxia. Nossos dados demonstraram que a presença de PVC acima de 14 cmH<sub>2</sub>O no pós-operatório imediato aumentou aproximadamente duas vezes a chance do surgimento de IRA, refletindo provavelmente uma condição de sobrecarga volêmica no intra-operatório.

Como a IRA representa grave complicação em pós-op. de cirurgia cardíaca, é importante a aplicação e elaboração de escores prognósticos com o objetivo de identificar os pts. de alto risco e adotar medidas de proteção renal, além de comparar a qualidade do atendimento médico entre diferentes instituições e colaborar com a elaboração de ensaios clínicos. Entretanto, como tentam identificar uma pequena porcentagem de pts. de alto risco, esses escores prognósticos apresentam um bom poder preditivo negativo, porém um baixo poder preditivo positivo.

Modelos experimentais de IRA sugerem que as intervenções terapêuticas bem sucedidas devem ser iniciadas dentro de 24-48h após a indução da lesão renal (69), sendo que uma das maiores dificuldades da transição de modelos experimentais de IRA para a prática clínica diária é a incapacidade de antecipar o momento da disfunção renal, que pode ser otimizada através da criação e aplicação de escores prognósticos de risco para IRA, identificando-se os pts. com maiores chances de desenvolver essa complicação.

A importância da criação de um escore prognóstico preditivo de IRA em pós-op. de cirurgia cardíaca para a identificação dos pts. de alto risco merece especial

atenção em função da falência das medidas farmacológicas em reverter e/ou atenuar o impacto da IRA nessa situação. Ranucci e cols. (70) não observaram eficiência do fenoldopam na redução da incidência de IRA no pós-op. de cirurgia cardíaca, assim como, Lassnig e cols. (71) descreveram a ineficácia do uso de dopamina e furosemida. Recentemente, Burns e cols. (72) concluíram que a utilização de N-acetilcisteína no intra e pós-op. em pts. de alto risco submetidos à revascularização miocárdica não protege contra a ocorrência de IRA pós-operatória.

A aplicação de escores prognósticos nessa população específica de pts. submetidos à cirurgia cardíaca tem sido estudada por alguns autores. Lange e cols (73) demonstraram que 48 horas após a primeira sessão de diálise em pós-op. de cirurgia cardíaca, a presença de insuficiência respiratória, disfunção de sistema nervoso central, hipotensão e infecção foram os principais determinantes para a mortalidade desses pacientes. Segundo o autor, o fato de tais complicações estarem relacionadas com o procedimento dialítico merece maior investigação. De maneira semelhante, Bellomo e cols. (74) observaram que nos pts. submetidos à hemofiltração venovenosa contínua (CVVH) no pós-op. de cirurgia cardíaca, a presença de hipotensão com necessidade de suporte inotrópico e ventilação mecânica prolongada foram importantes marcadores de mortalidade nesses pacientes. Com base nesses dados, o autor foi capaz de elaborar um escore prognóstico e concluir que o risco calculado de óbito foi de 66% nos pts. com IRA dialítica em pós-op. de cirurgia cardíaca.

Paganini e cols. (75) observaram que a utilização do escore prognóstico APACHE II em pts. que evoluíram com IRA dialítica no pós-op. de cirurgia

cardíaca não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre sobreviventes e não-sobreviventes. O autor sugere que sejam utilizados escores prognósticos específicos para cada situação clínica em particular. De forma semelhante, Lima e cols. (47) não demonstraram boa calibração de escores prognósticos gerais como Apache II, SOFA e LODS para pts. com IRA, provavelmente em função de grande heterogeneidade entre os pts. e o momento da aplicação do escore. Recentemente, foi desenvolvido um escore prognóstico específico para o desenvolvimento de IRA após a utilização de contrastes radiológicos intravenosos (76), com os achados de hipotensão, uso de balão intra-aórtico, insuficiência cardíaca, idade acima de 75 anos, anemia, diabetes, volume de contraste utilizado e disfunção renal prévia como fatores preditivos para IRA pós-contraste. Tais achados alertam para uma possível individualização do estudo da IRA dentro de diversas entidades clínicas que podem evoluir com essa grave complicação.

Apesar da NTA ser o evento final comum na grande maioria dos casos de IRA, existe bastante heterogeneidade entre os pts., com influência de múltiplos fatores atuando isoladamente ou em conjunto e tornando-os clinicamente distintos. Sendo assim, a estratificação prognóstica dos pts. com IRA de diferentes etiologias como sepsis ou nefrotoxicidade não deve ser semelhante e nem mesmo aplicada a uma população homogênea de pts. no período pós-op. de cirurgia cardíaca, com riscos de má performance e discriminação, como observado com os escores de Mehta (35) e Liaño (27) em nosso estudo. Portanto, surge a necessidade de individualizar o estudo da IRA através da criação e validação de escores prognósticos específicos para cada situação clínica em particular.

A aplicação de escores prognósticos nessa população específica de pts. submetidos à cirurgia cardíaca tem sido estudada por alguns autores. Inicialmente, Higgins e cols. (30) desenvolveram um escore prognóstico específico para avaliação de morbidade e mortalidade em pós-operatório de cirurgia cardíaca em função da má performance de escores gerais como APACHE II nessa população. Em nosso estudo, observamos boa performance do Escore Higgins em sua capacidade de discriminação para o desenvolvimento de IRA, com AUC 0,70. Esse escore possui quatro variáveis (idade, Cr, PVC e CEC) que também foram incluídas em nosso modelo final de análise multivariada por regressão logística, que somadas a outras quatro variáveis (glicemia capilar, baixo débito cardíaco, cirurgia combinada e ICC) contribuíram para o desenvolvimento de nosso escore específico para IRA pós-cirurgia cardíaca, obtendo-se uma performance superior na análise da curva ROC, com AUC 0,84. Chertow e cols. (3) elaboraram um algoritmo específico para IRA em pós-op. de cirurgia cardíaca. Entretanto, foi utilizada uma população composta exclusivamente por pts. do sexo masculino e inclusão somente de variáveis pré-operatórias. Posteriormente, Fortescue e cols. (34) validaram esse algoritmo em uma população de pts. de ambos os sexos, porém de pequena gravidade e submetidos apenas à cirurgia de revascularização miocárdica. Diferentemente de nosso estudo, não foram incluídos pts. submetidos a procedimentos cardio-cirúrgicos complexos, como cirurgias combinadas e foi utilizado instrumento estatístico limitado, que não permite a avaliação da influência de diversos fatores de risco em conjunto na incidência de IRA pós-cirurgia cardíaca. A construção de escores prognósticos específicos para IRA pós-cirurgia cardíaca utilizando-se de variáveis do período pré-operatório, desconsidera a

resposta fisiológica dos pts. ao ato cirúrgico e o surgimento de eventos adversos no período intra-operatório, o que poderia amplificar o risco de IRA. Portanto, a reavaliação dos pts. no momento de sua chegada à Unidade de Terapia Intensiva complementa a estratificação de risco pré-op. e permite elaborar estratégias terapêuticas que minimizem o risco de complicações pós-operatórias. Nosso estudo é o único que envolve variáveis pré-op. (idade, Cr, glicemia capilar, ICC e cirurgia combinada) em combinação com variável intra-op (CEC) e variáveis do período pós-op. imediato (baixo débito cardíaco e PVC). Além disto, foi realizada uma validação prospectiva do modelo de risco com os mesmos critérios de inclusão e exclusão da amostra original em outra amostra populacional, composta por maior número de casos de IRA-Dialítica (40% vs 18%). Obteve-se uma discriminação superior quando comparado com a performance do score na amostra original (AUC 0,847 vs. 0,843). Thakar e cols. (21) analisaram um banco de dados com 33.000 pts. submetidos a cirurgia cardiovascular e desenvolveram um score prognóstico específico para IRA em pós-op. de cirurgia cardíaca. Este score baseia-se exclusivamente em fatores de risco pré-op., tendo sido validado em amostra separada da população original. Estratificaram os pts. em 04 níveis de risco e observaram área sobre a curva ROC de 0.81, valor inferior ao encontrado em nosso estudo. O risco máximo de IRA descrito por Thakar foi de 22%, contra 62% encontrado em nossa população, provavelmente em função da utilização da definição de IRA-dialítica. Nosso estudo se utilizou de uma definição de IRA baseada no aumento dos níveis séricos de Cr superior a 2,0 mg/dL ou elevação de 50% sobre a Cr basal, na tentativa de identificar um maior número de pts. e



facilitar a implementação de estudos clínicos relacionados ao diagnóstico e tratamento precoce da IRA pós-cirurgia cardíaca.

De maneira semelhante à análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA, o estudo dos fatores de risco para mortalidade em pós-operatório de cirurgia cardíaca demonstra que a combinação entre disfunção renal e cardíaca interfere negativamente na evolução pós-op. dos pts. Os algoritmos de estratificação de risco específicos para mortalidade em cirurgia cardiovascular (77;78) utilizam-se de Cr sérica e FeVe ou ICC pré-op., entre outras variáveis, em suas análises de risco. Em nosso estudo, apenas dois fatores de risco para IRA (idade e cirurgia combinada) não foram observados na análise univariada para mortalidade. Sendo assim, observamos que a maioria dos fatores de risco para IRA podem prever mortalidade e possivelmente o escore prognóstico desenvolvido possa apresentar boa calibração e discriminação para mortalidade, o que será avaliado em estudo posterior.

A maioria dos estudos de fatores de risco para mortalidade em pós-operatório de cirurgia cardíaca (79-81) também se limitam à análise do período pré-op e como a cirurgia cardíaca atual envolve cada vez mais pts. de alto risco e com diversas comorbidades, é comum o surgimento de complicações intra-operatórias que não são preditas no período pré-op. Dessa forma, Geroulanos e cols. (82) demonstraram o impacto da hemorragia intra-op. e necessidade de suporte hemodinâmico com drogas vasoativas no pós-op. como determinantes de mortalidade e acreditam que o desenvolvimento de escores prognósticos para mortalidade em cirurgia cardíaca somente com a inclusão de variáveis pré-op. deve ser reconsiderado. Nosso estudo é único no sentido de identificar 02 (duas)

variáveis intra-op. (CEC e hemorragia) e 05 (cinco) variáveis pós-op. (PVC, BIA, Freq. Cardíaca, IC e Baixo Débito) como fatores de risco para mortalidade na análise univariada.

A presença de sexo feminino surge como fator de risco para mortalidade em diversos estudos (80;83). Entretanto, esses autores avaliam o impacto dessa variável em populações de pts. submetidos apenas a cirurgias de revascularização miocárdica, o que impossibilita comparações com nossa amostra em função de elevada porcentagem de cirurgias valvulares e combinadas, 25% e 21,5%, respectivamente.

Embora a presença de diabetes seja fator de risco conhecido para mortalidade pós-cirurgia cardíaca (84;85) nosso estudo não confirmou esse achado. Entretanto, observamos que os não-sobreviventes apresentaram níveis de glicemia capilar pré-op. superior ao grupo de sobreviventes ( $162\pm 99$  vs.  $124\pm 77$ ,  $p=0,004$ ). A hiperglicemia está associada com o aumento da atividade lipolítica, que em conjunto com a utilização de catecolaminas e heparina durante o ato cirúrgico, pode aumentar os níveis de ácidos graxos circulantes e acentuar a lesão isquêmica no miocárdio lesado (86-89).

Nosso estudo demonstrou que o grupo de não-sobreviventes apresentou tempo de CEC superior ao grupo de sobreviventes ( $198,6\pm 34,8$  vs.  $115,4\pm 37,9$ ,  $p=0,001$ ). Entretanto, essa interpretação deve ser cautelosa em função do elevado número de cirurgias valvulares e combinadas em nossa amostra. Kerbaul e cols. (90) observaram que a vasoplegia pós utilização de suporte extra-corpóreo está associada à maior liberação de adenosina, que pode contribuir para o desenvolvimento de uma resposta inflamatória sistêmica e conseqüente queda da

pressão arterial média, com necessidade de suporte farmacológico com drogas vasopressoras no período pós-op. No entanto, alguns autores (91) não observaram diferença de mortalidade entre pts. submetidos à revascularização miocárdica isolada com e sem CEC.

A realização de cirurgia cardíaca prévia é fator de risco conhecido para mortalidade hospitalar, principalmente em pts. de alto risco (92). Em nossa amostra, somente pts. submetidos à revascularização miocárdica prévia apresentaram maior mortalidade, o que não foi observado nos pts. com correção valvular prévia, provavelmente em função do menor número de comorbidades nesse grupo de pts.

Uma das limitações deste estudo, foi sua realização em um único centro, com grande volume cirúrgico, que não reflete as condições de outras instituições de menor porte, pois a evolução clínica dos pts. pode estar relacionada ao número de cirurgias realizadas em cada centro (93) e a aplicabilidade do escore na avaliação do risco individual de desenvolver IRA no pós-operatório de cirurgia cardíaca pode ser limitada.

Portanto, a elaboração e validação de um escore prognóstico específico para o desenvolvimento de IRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca que contenha variáveis clínicas e laboratoriais, de fácil obtenção na prática clínica diária e pertencentes aos períodos pré, intra e pós-op., é importante para a otimização do tratamento clínico, adoção de intervenções terapêuticas precoces e atenuação do impacto da falência renal aguda através da identificação dos pts. de alto risco para o desenvolvimento dessa complicação.

## Sumário

- No modelo final da análise multivariada por regressão logística, foram incluídas as seguintes variáveis associadas ao desenvolvimento de IRA pós-cirurgia cardíaca:

### **Pré-op.**

1. Idade > 65<sup>a</sup>.
2. Cr. Pré-op > 1,2 mg/dL
3. FeVe < 0,5
4. Cirurgia combinada
5. ICC NYHA > 2
6. Glicemia capilar pré-op. > 140 mg/dL

### **Intra-op.**

7. CEC > 120 min.

### **POi**

8. Baixo Débito Cardíaco
9. PVC > 14 cm H<sub>2</sub>O

- Os fatores de risco para necessidade de diálise no grupo IRA foram:

1. Creatinina sérica pré-op.
2. Clearance de creatinina pré-op.
3. Glicemia capilar pré-op.
4. Sopros carotídeos
5. Tempo de CEC
6. Índice Cardíaco
7. PVC
8. Frequência cardíaca
9. Uso de BIA

- Os fatores de risco para mortalidade foram:
  1. FeVe < 0,5
  2. ICC NYHA > 2
  3. Revascularização miocárdica prévia
  4. Cr. sérica pré-op.
  5. Clearance de creatinina pré-op.
  6. Hemorragia
  7. Tempo de CEC
  8. PVC
  9. Uso de BIA
  10. Baixo débito cardíaco
  11. Glicemia capilar pré-op.
  
- A performance dos escores prognósticos através da análise de área sob curva ROC pode ser resumida como:
  1. Escore de Higgins (IRA) — AUC 0,70
  2. Escore de Higgins (Mortalidade) — AUC 0,74
  3. Escores de Mehta e Liaño (Mortalidade/IRA) — AUC 0,66
  4. Escore prognóstico IRA - amostra original — AUC 0,843
  5. Escore prognóstico IRA - validação prospectiva — AUC 0,847

## Conclusões

- É possível identificar os pacientes de alto risco para o desenvolvimento de IRA no pós-op. de cirurgia cardíaca através do estudo das variáveis pré, intra e pós-operatórias, prevenindo-se a ocorrência desta importante complicação.
- A presença de IRA, principalmente dialítica, no pós-op. de cirurgia cardíaca contribuiu de forma significativa para o aumento da mortalidade.
- Foi desenvolvido e validado prospectivamente um escore prognóstico específico pra IRA pós-cirurgia cardíaca que demonstrou bom desempenho em nossa população.

### Referências Bibliográficas

- (1) Shahian DM, Blackstone EH, Edwards FH, Grover FL, Grunkemeier GL, Naftel DC, et al. Cardiac surgery risk models: a position article. *Ann Thorac Surg* 2004 Nov;78(5):1868-77.
- (2) Burdmann EA, Oliveira MB, Ferraboli R, et al. Epidemiologia. In: Insuficiência Renal Aguda: Fisiopatologia, clínica e tratamento. Schor N, Boim MA, Santos OFP. São Paulo: Sarvier;1997.pg 1-9.
- (3) Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997 Feb 18;95(4):878-84.
- (4) Suen WS, Mok CK, Chiu SW, Cheung KL, Lee WT, Cheung D, et al. Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology* 1998 Oct;49(10):789-800.
- (5) Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003 Jun;75(6):1829-35.
- (6) Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004 Jun;15(6):1597-605.
- (7) Loeff BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, et al. Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jan;16(1):195-200.
- (8) Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998 Apr;104(4):343-8.
- (9) Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003 Jul;64(1):239-46.
- (10) Albahrani MJ, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Smith PK, Newman MF, Mathew JP, et al. Postcardiac surgery complications: association of acute renal dysfunction and atrial fibrillation. *Anesth Analg* 2003 Mar;96(3):637-43.
- (11) Schwilk B, Wiedeck H, Stein B, Reinelt H, Treiber H, Bothner U. Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. *Intensive Care Med* 1997 Dec;23(12):1204-11.

- (12) Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, Lin J, Karavas AN, Paul S, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004 Feb 1;93(3):353-6.
- (13) Sreeram GM, Grocott HP, White WD, Newman MF, Stafford-Smith M. Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 Oct;18(5):548-51.
- (14) Olsen S, Asklund M. Interstitial nephritis with acute renal failure following cardiac surgery and treatment with methicillin. *Acta Med Scand* 1976;199(4):305-10.
- (15) Moraes Lobo EM, Burdmann EA, Abdulkader RC. Renal function changes after elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ren Fail* 2000;22(4):487-97.
- (16) Moran SM, Myers BD. Pathophysiology of protracted acute renal failure in man. *J Clin Invest* 1985 Oct;76(4):1440-8.
- (17) Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron* 2002 Feb;90(2):133-8.
- (18) Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996 Jun;61(6):1714-20.
- (19) Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999 May;14(5):1158-62.
- (20) Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998 Feb 1;128(3):194-203.
- (21) Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jan;16(1):162-8.
- (22) Killip T, III, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967 Oct;20(4):457-64.
- (23) Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984 May;4(3):430-5.



- (24) Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968 Jan;28(1):14-20.
- (25) Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, Munro C, Lazarus JM. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 1995 Jul 24;155(14):1505-11.
- (26) Fery-Lemonnier E, Landais P, Loirat P, Kleinknecht D, Brivet F. Evaluation of severity scoring systems in ICUs--translation, conversion and definition ambiguities as a source of inter-observer variability in Apache II, SAPS and OSF. *Intensive Care Med* 1995 Apr;21(4):356-60.
- (27) Liano F, Gallego A, Pascual J, Garcia-Martin F, Teruel JL, Marcen R, et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 1993;63(1):21-31.
- (28) Liano F. Severity of acute renal failure: the need of measurement. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9 Suppl 4:229-38.
- (29) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med* 2005 Sep;33(9):1961-7.
- (30) Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Lee JC, Starr NJ, et al. ICU admission score for predicting morbidity and mortality risk after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997 Oct;64(4):1050-8.
- (31) Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA* 1992 May 6;267(17):2344-8.
- (32) Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989 Jun;79(6 Pt 2):I3-12.
- (33) Immer F HJNK. Prospective Evaluation of Three Risk Stratification Scores in Cardiac Surgery. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 48, 134-139. 2000.
- (34) Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross-validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* 2000 Jun;57(6):2594-602.
- (35) Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 May;13(5):1350-7.

- (36) Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005 Mar;67(3):1112-9.
- (37) Van Den NN, Mouton V, Lamot C, Van Nooten G, Dhondt A, Vanholder R, et al. Outcome in a post-cardiac surgery population with acute renal failure requiring dialysis: does age make a difference? *Nephrol Dial Transplant* 2003 Apr;18(4):732-6.
- (38) Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM, Demirbag AE, Boran M, et al. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion* 2005 Oct;20(6):317-22.
- (39) Boldt J, Brenner T, Lang J, Kumle B, Isgro F. Kidney-specific proteins in elderly patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2003 Dec;97(6):1582-9.
- (40) Thakar CV, Liangos O, Yared JP, Nelson D, Piedmonte MR, Hariachar S, et al. ARF after open-heart surgery: Influence of gender and race. *Am J Kidney Dis* 2003 Apr;41(4):742-51.
- (41) Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter Validation of a Risk Index for Mortality, Intensive Care Unit stay and overall length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 91, 677-684. 1995.
- (42) Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2004 Apr;20(5):505-9.
- (43) Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996 Sep;50(3):811-8.
- (44) Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 Jul;112(1):38-51.
- (45) Domanovits H, Schillinger M, Mullner M, Thoennissen J, Sterz F. Acute Renal Failure after successful cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med.* 27, 1194-1199. 2001.
- (46) Leacche M, Winkelmayr WC, Paul S, Lin J, Unic D, Rawn JD, et al. Predicting survival in patients requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006 Apr;81(4):1385-92.

- (47) Lima EQ, Dirce MT, Castro I, Yu L. Mortality risk factors and validation of severity scoring systems in critically ill patients with acute renal failure. *Ren Fail* 2005;27(5):547-56.
- (48) Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1256-61.
- (49) Urzua J, Troncoso S, Buggedo G, Canessa R, Munoz H, Lema G, et al. Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992 Jun;6(3):299-303.
- (50) Schmekal B, Pichler R, Biesenbach G. Causes and prognosis of nontraumatic acute renal failure requiring dialysis in adult patients with and without diabetes. *Ren Fail* 2004 Jan;26(1):39-43.
- (51) Rasmussen HH, Ibels LS. Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* 1982 Aug;73(2):211-8.
- (52) Verma S, Maitland A, Weisel RD, Li SH, Fedak PW, Pomroy NC, et al. Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 Jun;123(6):1120-4.
- (53) Van den BG, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
- (54) Tuttle KR, Worrall NK, Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of ARF after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003 Jan;41(1):76-83.
- (55) Caramelo C, Espinosa G, Manzarbeitia F, Cernadas MR, Perez TG, Tan D, et al. Role of endothelium-related mechanisms in the pathophysiology of renal ischemia/reperfusion in normal rabbits. *Circ Res* 1996 Nov;79(5):1031-8.
- (56) Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E. NO bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: new insights into pathophysiology. *Semin Nephrol* 2004 Jul;24(4):316-23.
- (57) Bove T, Calabro MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, et al. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004 Aug;18(4):442-5.
- (58) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990 Jul 26;323(4):236-41.

- (59) nett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C, White WD, Barclay GR, Smith PK, et al. Relationship of preoperative antiendotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery. *JAMA* 1997 Feb 26;277(8):646-50.
- (60) Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996 Apr;27(5):1201-6.
- (61) Schwann NM, Horrow JC, Strong MD, III, Chamchad D, Guerraty A, Wechsler AS. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesth Analg* 2004 Oct;99(4):959-64.
- (62) Beauford RB, Saunders CR, Niemeier LA, Lunceford TA, Karanam R, Prendergast T, et al. Is off-pump revascularization better for patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency? *Heart Surg Forum* 2004;7(2):E141-E146.
- (63) Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, Newman MF, Stafford-Smith M. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. *Anesth Analg* 2000 Nov;91(5):1080-4.
- (64) Ascione R, Nason G, Al-Ruzzeh S, Ko C, Ciulli F, Angelini GD. Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2001 Dec;72(6):2020-5.
- (65) Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2003 Mar;75(3):906-12.
- (66) Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997 Nov 4;96(9 Suppl):II-9.
- (67) Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med* 2005 Aug;33(8):1749-56.
- (68) Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Feb;129(2):391-400.
- (69) Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 Aug;14(8):2199-210.

- (70) Ranucci M, Soro G, Barzaghi N, Locatelli A, Giordano G, Vavassori A, et al. Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2004 Oct;78(4):1332-7.
- (71) Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000 Jan;11(1):97-104.
- (72) Burns KE, Chu MW, Novick RJ, Fox SA, Gallo K, Martin CM, et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Jul 20;294(3):342-50.
- (73) Lange HW, Aeppli DM, Brown DC. Survival of patients with acute renal failure requiring dialysis after open heart surgery: early prognostic indicators. *Am Heart J* 1987 May;113(5):1138-43.
- (74) Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, Doolan L, Hart G, et al. Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001 Mar;71(3):832-7.
- (75) Halstenberg WK, Goormastic M, Paganini EP. Validity of four models for predicting outcome in critically ill acute renal failure patients. *Clin Nephrol* 1997 Feb;47(2):81-6.
- (76) Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 6;44(7):1393-9.
- (77) Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Jul;16(1):9-13.
- (78) Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989 Jun;79(6 Pt 2):I3-12.
- (79) Gardner SC, Grunwald GK, Rumsfeld JS, Mackenzie T, Gao D, Perlin JB, et al. Risk factors for intermediate-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001 Dec;72(6):2033-7.
- (80) Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, et al. Risk stratification of in-hospital mortality for coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006 Feb 7;47(3):661-8.

- (81) Rosenthal GE, Vaughan SM, Hannan EL. In-hospital mortality following coronary artery bypass graft surgery in Veterans Health Administration and private sector hospitals. *Med Care* 2003 Apr;41(4):522-35.
- (82) Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1999 Jun;115(6):1598-603.
- (83) Davierwala PM, Maganti M, Yau TM. Decreasing significance of left ventricular dysfunction and reoperative surgery in predicting coronary artery bypass grafting-associated mortality: a twelve-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Nov;126(5):1335-44.
- (84) Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999 Apr;67(4):1045-52.
- (85) Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS, Jr., Ghazzal ZM, Jones EL, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998 Jan;31(1):10-9.
- (86) Apstein CS. Increased glycolytic substrate protection improves ischemic cardiac dysfunction and reduces injury. *Am Heart J* 2000 Feb;139(2 Pt 3):S107-S114.
- (87) Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994 Jan 15;343(8890):155-8.
- (88) Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 1999 Jul 8;84(1A):3J-10J.
- (89) Thomassen A, Nielsen TT, Bagger JP, Henningsen P. Cardiac metabolic effects of heparin differentiate between patients with normal and stenotic coronary arteries. *Int J Cardiol* 1990 Apr;27(1):37-46.
- (90) Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, Ibrahim Z, Guillen JC, Gil JM, et al. Role of endogenous adenosine as a predictive marker of vasoplegia during cardiopulmonary bypass and postoperative severe systemic inflammatory response. *Crit Care Med* 2006 Mar;34(3):640-5.
- (91) Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005 Jan;102(1):188-203.
- (92) Cole JH, Jones EL, Craver JM, Guyton RA, Morris DC, Douglas JS, et al. Outcomes of repeat revascularization in diabetic patients with prior coronary surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec 4;40(11):1968-75.

- (93) Flood AB, Scott WR, Ewy W. Does practice makes perfect? Part II: The relation between hospital volume and outcomes for selected diagnostic categories. *Med Care* 1984 Feb;22(2):115-125.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)



[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)